

**Verbesserte Prognose
der akuten myeloischen Leukämie
bei Kindern
nach intensivierter Anfangstherapie**

**Christoph Roggel
Münster 1981**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554825_0033

Aus der Abteilung für Hämatologie und Onkologie
der Kinderklinik
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Direktor: Prof. Dr. G. Schellong)

Verbesserte Prognose der akuten myeloischen
Leukämie bei Kindern nach intensivierter
Anfangstherapie

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche
5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Christoph Roggel
aus Höxter

1981



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. Themann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Schellong

2. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Büchner

Aus der Abteilung für Hämatologie und Onkologie
der Kinderklinik
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Direktor: Prof. Dr. G. Schellong)

Referent: Prof. Dr. G. Schellong

Korreferent: Prof. Dr. T. Büchner

Christoph Roggel

Verbesserte Prognose der akuten myeloischen Leukämie bei Kindern
nach intensivierter Anfangstherapie

In der Zeit vom 1. März 1971 bis zum 30. September 1979 wurden in der Universitäts-Kinderklinik Münster insgesamt 41 Kinder mit akuter myeloischer Leukämie diagnostiziert. Die ersten 10 Kinder (Gruppe 1) wurden nach dem DAL-Protokoll (in Anlehnung an die Therapiestudie VII für ALL aus Memphis) (nach PINKEL) behandelt. Die übrigen 31 Patienten (Gruppe 2) erhielten seit Oktober 1974 eine weit intensivere Chemotherapie. 4 Kinder erhielten eine Behandlung nach dem ALGB-Schema, 27 nach dem West-Berliner Protokoll, das bei 8 Kindern in der ursprünglichen Form für ALL und bei 19 in der für AML modifizierten Form durchgeführt wurde.

Von den 10 Patienten der Gruppe 1 verstarben 4 frühzeitig an Blutungskomplikationen, 6 Patienten gelangten in Remission, starben jedoch sämtlich nach Auftreten eines Rezidivs. Bei den 31 Patienten der Gruppe 2 führten akute Hirnblutungen in 5 Fällen zum Tode der Kinder, 2 weitere Kinder müssen als Therapieversager angesehen werden. 24 Patienten erreichten eine Remission. Ein Mädchen verstarb in Remission an einer septischen Aspergillose. 5 Kinder erlitten Rezidive, in 4 Fällen mit Todesfolge. Am Stichtag, dem 30. 9. 1979, befinden sich noch 18 Patienten in anhaltender kontinuierlicher Remission, 3 davon ohne Therapie. Von den 27 nach dem West-Berliner Protokoll behandelten Patienten gelangten 20 in eine komplette Remission, 3 Rezidive traten auf, die zweimal den Tod der Kinder zur Folge hatten. 17 Kinder befinden sich noch in anhaltender kontinuierlicher Remission. Die prospektive Überlebensrate nach 4 3/4 Jahren, berechnet nach der life-table-Methode, beträgt 60 %, der Anteil an Langzeitremissionen, bezogen auf die Remissionsgruppe, liegt bei 78 %.

Literaturangaben der letzten Jahre und die vorliegenden Ergebnisse dieser Beobachtungsreihe geben Anlaß zur berechtigten Hoffnung auf eine verbesserte Langzeitprognose der AML im Kindesalter.

Tag der Promotion: 10. März 1981

Verbesserte Prognose der akuten myeloischen
Leukämie bei Kindern nach intensivierter
Anfangstherapie

Beobachtungen an 41 Patienten der Universitäts-
Kinderklinik Münster (1971 bis 1979).

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	3
A. Häufigkeitsverteilung der Leukämie im Kindesalter	3
B. Definition und Klassifikation der akuten Leukämien	3
1. Definition	3
2. Klassifikation	4
3. Untergliederung der AML	5
C. Entwicklungen in der Therapie und Prognose seit 1948	7
1. Überblick	7
2. Moderne Therapieverfahren	10
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	17
A. Fragestellung	17
B. Definitionen	17
C. Diagnostische Methoden	19
D. Behandlungspläne	20
E. Patienten	30
F. Ergebnisse	41
G. Nebenwirkungen	49
IV. DISKUSSION	54
V. ZUSAMMENFASSUNG	59
VI. LITERATURVERZEICHNIS	60
VII. LEBENS LAUF	

I. EINLEITUNG

Leukämien machen nahezu die Hälfte aller bösartigen Erkrankungen im Kindesalter aus. Dabei entfällt der Großteil auf die akute lymphatische (ALL) und undifferenzierten Formen (AUL), während die akuten myeloischen Leukämien (AML) - auch als akute nicht-lymphoblastische Leukämie bezeichnet - nur in einem Fünftel bis Sechstel aller Fälle diagnostiziert werden.

Unbehandelt führte die akute Leukämie bei Kindern in etwa 1 - 4 Monaten (37) zum Tode. In den letzten 10 Jahren sind jedoch entscheidende Fortschritte in der Behandlung der kindlichen Leukämie erzielt worden als Folge einer starken Intensivierung der Therapie, vor allem der Induktionstherapie (Therapiestudie VII aus Memphis (58)). Bei der ALL kamen 1975 ungefähr 90 % der Patienten in Remission und Langzeitremissionen von 40 % nach 5 Jahren wurden erreicht (58), so daß das Behandlungsziel nicht nur Verlängerung der Überlebenszeit, sondern Heilung dieser Krankheit ist. Die Entwicklung bei der AML ist demgegenüber wesentlich langsamer fortgeschritten. Trotz zunehmend aggressiverer Chemotherapie wurden 1977 nur Remissionen von 50 - 80 % und Überlebensraten bei Erwachsenen von etwa 12 - 20 % nach 3 Jahren erzielt (12, 22, 25, 26, 48, 52).

Bei Kindern berichtet eine Studie nach 6 Jahren von 50 % noch lebenden Patienten (28), es handelte sich jedoch nur um ein sehr kleines Patientengut (21 Kinder).

Andere Untersucher geben durchweg ungünstigere Ergebnisse an: 1977 waren lediglich 10 - 40 % der erkrankten Kinder nach 3 Jahren noch am Leben (35, 51, 62).

Da bisher nur wenige Therapiestudien zur Behandlung der AML im Kindesalter entwickelt worden sind (28, 62), wurden AML-Patienten im wesentlichen analog den ALL-Therapieprogrammen behandelt, die mehr oder weniger stark modifiziert zur Anwendung kamen.

An der Universitäts-Kinderklinik Münster erhielten die Patienten, die im Zeitraum zwischen März 1971 und September 1974 diagnostiziert worden sind, eine Behandlung nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Leukämie-Forschung und -Behandlung im Kindesalter (DAL). Ab Oktober 1974 wurde die Therapie in stark intensivierter Form weitergeführt. Zunächst kam das West-Berliner ALL-Protokoll zur Anwendung, das im September 1977 von einer für die AML modifizierten Form abgelöst wurde und in stärkerem Maß die Verwendung beider AML besonders wirksamer Substanzen vorsieht.

Dieses West-Berliner AML-Therapieprogramm bildet die Grundlage für die im November 1978 angelaufene kooperative AML-Therapiestudie BFM-78, in die bis zum Stichtag, dem 30.9.79, 8 Kinder aus Münster aufgenommen worden sind.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Auswirkungen der intensivierten Anfangstherapie nach dem West-Berliner Protokoll zu analysieren.

II. LITERATURÜBERSICHT

A. Häufigkeitsverteilung der Leukämien im Kindesalter.

Bösartige Neubildungen waren 1971 in Europa und Nordamerika nach den Unfällen (1971 2086 unfalltote Kinder in der BRD) die häufigste Todesursache im Kindesalter mit einer jährlichen Todesrate von 8 auf 100 000 Kinder (37). In der Bundesrepublik starben 1971 rund 1000 Kinder unter 15 Jahren an malignen Erkrankungen. Davon entfallen etwa 50 % auf die akuten Leukämien. Seit 1953 sind die Zahlen der Todesfälle an Infektionskrankheiten, Pneumonien und Tuberkulose hinter denen der Leukämien und malignen Tumoren zurückgeblieben(34).

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter kommen bei Kindern fast ausschließlich akute Leukämieformen vor. Dabei überwiegt bei weitem die akute lymphatische Leukämie, deren Anteil in der Literatur (27, 32, 38, 49) mit 78 - 87 % angegeben wird. Die akute nicht-lymphoblastische Leukämie ist demgegenüber sehr viel seltener, ihr Anteil liegt bei 9 - 18 %. Die chronische myeloische Leukämie wird nur in 2 - 5 % aller Leukämieerkrankungen diagnostiziert. Die chronische lymphatische Leukämie kommt im Kindesalter nicht vor, sie ist die vorherrschende Leukämieform im späten Erwachsenenalter, ihr Anteil beträgt dort 25 % (37).

Bei der ALL ist ein Altersgipfel zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr bekannt (27, 37, 49), der jedoch bei der AML nicht beobachtet wurde.

B. Definition und Klassifikation der akuten Leukämien:

1.) Definition der akuten Leukämie:

Nach BEGEMANN (2) ist die akute Leukämie eine maligne, irreversible, innerhalb kurzer Zeit tödlich verlaufende Erkrankung der Leukozyten und ihrer Vorstufen unbekannter Ätiologie.

Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten unreifer abnormer Zellen (Paramyeloblasten, Paraleukoblasten) im Knochenmark und/oder im peripheren Blut, oft auch in Leber, Milz, Lymphknoten und anderen parenchymatösen Organen, durch fortschreitende Anämie sowie Thrombozytopenie.

2.) Klassifikation der akuten Leukämien:

Die Einteilung der akuten Leukämien wird nach zytomorphologischen sowie nach zytochemischen Gesichtspunkten vollzogen. Morphologisch ergeben sich 2 Hauptgruppen, die akute lymphoblastische und akute myeloblastische Leukämie. Grundlage der morphologischen Begutachtung ist die Pappenheim-Färbung. Für die zytochemische Klassifizierung, die die Zuordnung der Blasten eines Patienten zu einer bestimmten Leukozytenabstammungsreihe möglich macht, genügen nach LÖFFLER (40) 3 Reaktionen: Die Peroxydase-Reaktion dient zur Darstellung von Granula in den Zellen der granulopoetischen Reihe. Die unspezifische Esterase-Reaktion - gewöhnlich wird die Alpha-Naphthyl-Acetat-Esterase-Reaktion verwendet - fällt bei allen Zellformen der neutrophilen Reihe positiv aus, in besonders starkem Maße bei Monozyten und Monoblasten. Die PAS-(Perjodsäure-Schiff-)Reaktion zum Glykogennachweis trägt bei scholligem Ausfall zur Differenzierung der ALL bei und gilt als charakteristisches Zeichen, wenn Peroxydase- und Esteraseaktivität fehlen. Fallen sämtliche zytochemischen Differenzierungsmethoden negativ aus, so spricht man von einem undifferenzierten Leukämiezelltyp (AUL), den z.B. LANDBECK (39) als Unterform der ALL aufführt, während LÖFFLER (40) bei seiner zytochemischen Einteilung diesen Typ als eigenständigen neben den Peroxydase-, den Esterase- und den PAS-Typ stellt. Löffler (41) unterscheidet nach dem Ansprechen auf die Therapie und dem Verlauf einen PAS- und einen Nicht-PAS-Typ, der neben der AUL den Peroxydase-, Esterase- und Peroxydase-Esterase-Typ enthält. BEGEMANN (2) bezeichnet diesen undifferenzierten Typ als Stammzellenleukämie. Wegen der morphologischen Ähnlichkeit der unreifen Zellen mit dem Zelltyp der

lymphoblastischen Leukämie stellt er die Stammzellenleukämie und die lymphoblastische Leukämie zusammen der akuten Myeloblasten-Leukämie gegenüber.

3. Untergliederung der AML:

Nach morphologischen Differenzierungskriterien ergeben sich für die AML 4 Untergruppen (2).

a) AMbL (akute Myeloblasten-Leukämie):

Das Blutbild wird von Myeloblasten ähnlichen Zellen beherrscht. Die Kern-Zytoplasma-Relation ist zugunsten des Kerns verschoben. Der Kern weist ein feines Chromatingerüst und einen abnorm großen Nukleolus oder mehrere Nukleoli auf. Das Zytoplasma ist graublau bis dunkelblau gefärbt. Die Peroxydase-Reaktion fällt positiv aus (3 - 65 %), selten auch die Esterase-Reaktion. Im Zytoplasma eines Teils der Zellen lassen sich Einschlüsse erkennen, die als Auerstäbchen bezeichnet werden. Es sind Kristalline, azurophile, nadelförmige Gebilde, die bei etwa 30 % der Patienten mit AMbL gefunden werden.

b) APL (akute Promyelozyten-Leukämie):

Der vorherrschende Zelltyp, es handelt sich um große polymorphe Zellen, ist durch promyelozytäre Granulationen charakterisiert. Das breite Zytoplasma ist mit groben, azurophilen Granula vollgepackt. Auerstäbchen kommen häufig gebündelt vor. Zytochemisch fällt die starke Peroxydase-Reaktion (> 65%) auf, die Esterase-Reaktion kann positiv sein.

c) AMML (akute myelomonozytäre Leukämie):

Neben myelozytären Formen mit azurophilen Granula kommen monozytoide Zellen vor, die einen chromatinarmen transparenten Kern und zarte Granulierung im graublauen Zytoplasma aufweisen. Bei dieser Unterform fallen die Peroxydase- und die unspezifische Esterase-Reaktion positiv aus.

d) AMoL (akute Monozyten-Leukämie):

Der dominierende Zelltyp ist monozytär. Der oft bizarre Kern

besitzt eine feinretikuläre Chromatinstruktur und ist mit Einschnürungen und Segmentierungen versehen. Nukleoli sind unterschiedlich deutlich zu erkennen. Im breiten unregelmäßigen Zytoplasma sind zarte bis gröbere Azurgranula vorhanden. Zytochemisch beeindruckt die stark positive Esterase-Reaktion ($>50\%$), bei der eine Hemmung mit Na-Fluorid im Gegensatz zu den myelozytären oder granulozytären Zellen möglich ist. Die Peroxydase-Reaktion kann schwach positiv ($<25\%$) ausfallen.

Eine andere Untersuchungsgruppe, die French-American-British (FAB) Co-operative Group, schlägt eine sechsteilige Klassifikation der myeloischen Leukämie vor (4). Nach BENNETT wird dabei die myeloblastische Form weiter unterteilt, und zwar in eine Form ohne Reifungsanzeichen (mit M_1 bezeichnet), das heißt, in den Blasten sind keine oder nur wenige Granula vorhanden, die Ausreifung ist im Blastenstadium zum Stillstand gekommen, und in eine Form mit Ausreifung, in der 50% und mehr der Zellen im Knochenmark aus Myeloblasten und Promyelozyten bestehen ($= M_2$). Die Formen $M_3 - M_5$ stimmen mit der vorbeschriebenen Einteilung (b - d) überein.

Bei der mit M_6 bezeichneten und im Kindesalters seltenen Erythroleukämie (EL) - der Begriff wurde von DI-GUGLIELMO geprägt - zeigen sich sowohl in der Erythropoese wie in den anderen Zellreihen pathologische Veränderungen. Dabei machen die roten Vorstufen gewöhnlich mehr als 50 % der kernhaltigen Zellen im Knochenmark aus. Die Erythroblasten zeigen in unterschiedlichem Ausmaß eine bizarre Morphologie, besonders fallen Lappungen des Kerns, Kernabsprengungen sowie multiple Nukleoli auf. Neben den Erythroblasten, die häufig Megaloblasten ähneln, kommen in unterschiedlicher Zahl pathologische Myeloblasten und Promyelozyten vor. Auerstäbchen werden gesehen. Die PAS-Reaktion ist häufig stark schollig positiv, die Peroxydase- und Esterase-Reaktion können positiv sein.

C. Entwicklungen in der Therapie und Prognose der AML seit 1948

1.) Überblick

In der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts galt die Prognose der akuten Leukämien im Kindes- wie im Erwachsenenalter als absolut infaust. TIVEY (61) berichtet in einer Analyse von 428 Fällen zwar von einem Anstieg der Überlebenszeit von 1 - 2 Monaten in den zwanziger Jahren auf im Mittel 4 Monate bis zum Jahr 1950, doch hatte sich keine grundsätzliche Änderung in der Einschätzung dieser Krankheit durch die Anwendung von Bluttransfusionen und den Gebrauch von Sulfonamiden und Antibiotika ergeben. Nur 10 % der Kinder überlebten bis maximal 11 Monate. Eine Therapieform, die über supportive Maßnahmen hinausging, war noch nicht gefunden.

Den ersten großen Schritt in diese Richtung machten FARBER und Mitarbeiter (18), die 1948 vorübergehende hämatologische Remissionen durch den Einsatz des Folsäureantagonisten Aminopterin erzielten. Aminopterin wurde später zunehmend durch den weniger toxischen Folsäureantagonisten Amethopterin (Methotrexat) ersetzt. Weitere Fortschritte wurden durch die Einführung von ACTH und Cortison (47) sowie mit 6-Mercaptopurin, einem Purinanalogen, erreicht (7). Die Remissionen bestanden jeweils aber nur kurze Zeit.

In den folgenden Jahren gelangten weitere neue Chemotherapeutica zur Anwendung, wie Cyclophosphamid (CP), die Vincaalkaloide Vinblastin- und Vincristinsulfat (VCR), Cytosin-Arabinosid (ARA-C) und die Anthracyclinderivate Dauno-Rubidomycin (DNR) und Adriamycin (ADR). Die Remissionsraten stiegen zwar an, doch konnten bei allen Formen der akuten Leukämien nur kurzfristige Verlängerungen der Überlebenszeit erreicht werden (64). Erst durch die Ausweitung der antileukämischen Therapie auch auf das Stadium der Remission und vor allem durch die Kombination verschiedener Zytostatika

konnten die Behandlungsergebnisse vor allem der ALL, weniger der AML, verbessert werden.

Der Sinn einer derartigen kombinierten Therapie von Medikamenten mit erwiesener antileukämischer Wirksamkeit liegt darin, daß durch die unterschiedlichen Angriffspunkte der verwendeten Zytostatika additive, vielleicht sogar potenzierende Effekte in ihrer Beeinflussung des leukämischen Geschehens erreicht werden. Gleichermäßen soll auf diesem Wege einer Resistenzentwicklung der Leukämiezellen gegen einzelne Medikamente vorgebeugt und medikamenteninduzierte toxische Nebenwirkungen eingeschränkt werden (63).

FREI und FREIREICH (20) haben diesen synergistischen Effekt bestätigt. Sie stellten die Remissionsraten, die durch Einzelanwendung und durch Kombination von gebräuchlichen Zytostatika erzielt werden, zusammen und verglichen sie mit dem additiven Erwartungswert. Dabei zeigte sich, daß dieser Wert deutlich überschritten wurde. Stützend auf experimentelle Erfahrungen bei der Mäuse-Leukämie 1210 entwickelten sie das Modell des "fractional leukemic cell kill". Sie ermittelten aus der autoptischen Analyse von Knochenmark, Milz und Leber, dem bevorzugten Reservoir der Leukämiezellen, von 4 an ALL verstorbenen Kindern die Anzahl der im Organismus befindlichen malignen Zellen. Demnach besitzt ein etwa 6 Jahre altes Kind mit ALL zum Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung ungefähr 10^{12} Leukämiezellen in seinem Körper, das entspricht in etwa einem Kilogramm an Zellmasse. Durch intensive Behandlung läßt sich der Anteil der pathologischen Zellen um einige Zehnerpotenzen auf $10^9 - 10^6$ Zellen senken. Zu diesem Zeitpunkt lassen sich mit klinischen und hämatologischen Nachweismethoden keine Leukämiezellen mehr im Organismus nachweisen. Das Knochenmark regeneriert sich, die Kriterien einer hämatologischen Vollremission sind erfüllt. Trotzdem sind noch immer leukämische Zellen im Körper vorhanden, vor allem in den Abdominalorganen, wie histologische Untersuchungen bei 12

von 14 laparatomierten und splenektomierten Kindern in Remission bewiesen (19). Ohne fortgesetzte Therapie gelangen diese Zellen aber nach einer Latenzzeit wieder in das Proliferationsstadium und verursachen einen neuen Schub der Erkrankung, ein Rezidiv.

Um eine reale Heilungschance zu erreichen, muß es folglich das Behandlungsziel sein, initial möglichst viele Leukämiezellen zu zerstören, ihre Zahl auf weit unter 10^6 zu senken und durch die Fortführung der Behandlung während der Remission in Zusammenarbeit mit dem Immunsystem des Körpers die Anzahl noch weiter zu reduzieren, um das Rezidiv möglichst lange hinauszuschieben bzw. ganz zu verhindern. Das Optimum läge in der vollständigen Vernichtung aller pathologischen Zellen.

Diese Vorstellung in die Tat umzusetzen, hatten sich verschiedene Arbeitsgruppen als Ziel gesetzt, doch bewirkten Infektionen, Blutungen und andere durch die Therapie verursachte Komplikationen (31), sowie insbesondere die mit der Verlängerung der Überlebenszeit an Häufigkeit zunehmende Meningosis leucaemica (16, 20, 53) nur in Ausnahmefällen eine endgültige Ausheilung.

Insgesondere wurde die Erfahrung gemacht, daß die myeloblastische Leukämie nur mäßig auf Zytostatika anspricht, vermutlich wegen der nahen Verwandtschaft der myeloblastischen Leukämiezelle mit der normalen Knochenmarkszelle (21). Aus diesem Grunde besteht eine geringere Spezifität der bei der ALL mit Erfolg verwendeten Pharmaka für diese Tumorzellen. Aus der Beobachtung, daß Zytostatika, die bei der AML eine Vollremission herbeizuführen vermögen, meist vorübergehende, schwere Knochenmarksaplasien erzeugen, leitete FREIREICH ab, daß derartige aplastische Zustände eine wesentliche Voraussetzung für die Remissionseinleitung darstellen dürften.

2) Moderne Therapieverfahren

Die von der Arbeitsgruppe um DONALD PINKEL am St. Jude Hospital in Memphis seit 1962 angewendete "Totale Therapie" brachte die Bemühungen in der Behandlung der ALL im Kindesalter entscheidend voran. Ihr Behandlungsschema ist vor allem durch die kombinierte Anwendung mehrerer Zytostatika und die prophylaktische Bestrahlung des ZNS charakterisiert. In systematischen Studienreihen wurde die Effizienz einer intensiven Induktionstherapie, der Meningosisprophylaxe mit ZNS-Bestrahlung mit 2400 rd Herddosis und intrathekalen Methotrexatapplikation (33) sowie einer über 2 - 3 Jahre kontinuierlich durchgeführten Erhaltungstherapie mit mehreren Zytostatika bewiesen. Dadurch gelang es, Remissionsraten von über 90% und 5-Jahres-Überlebenszeiten in 40% der Fälle zu erreichen (58).

Vergleichbare Studienreihen für die AML im Kindesalter wurden wegen der Seltenheit dieser Leukämieform und ihres weitaus schwieriger zu beeinflussenden Krankheitsgeschehens nicht durchgeführt. Da die AML die dominierende akute Leukämieform des Erwachsenenalters ist (45), wurden Kinder meist nach den Behandlungsrichtlinien der Erwachsenenleukämie behandelt.

Ende der sechziger Jahre, als bei der ALL beeindruckende Erfolge erzielt wurden, wandte sich das Interesse der Forscher auch der kindlichen AML zu. Die Arbeitsgruppe in Memphis führte die Protokolle AML- 68, AML - 70 und AML - 72 in die Therapie ein, nachdem in den Jahren 1962 - 1968 bei Kindern mit AML mit verschiedensten chemotherapeutischen Verfahren, von denen die meisten 6-Mercaptopurin (6-MP) allein oder in Kombination enthielten, Remissionen bei 32 von 77 Kindern (= 41 %) induziert worden waren (59). Die Induktionstherapie zur Remissionseinleitung bestand in den beiden ersten Studien aus wöchentlichen Vincristingaben, täglichen Gaben von 6-MP für 4 - 6 Wochen und täglicher Infusion von 6-Azauridin (6-AZ)

für die ersten 10 Tage. In Studie AML-72 kamen insgesamt 8 verschiedene Substanzen zum Einsatz; zusätzlich zu den 3 schon vorher angewendeten Pharmaka wurde in der Induktionstherapie Prednison (PRED) für die ersten 2 Wochen eingeführt, für die folgenden 2 - 6 Wochen bis zum Erreichen der Remission waren die tägliche Gabe von 6-MP und wöchentliche Applikation von CP, ARA-C und VCR vorgesehen. Bei Nichtansprechen auf die Therapie wurde ein weiterer Versuch mit DNR, ARA-C und 6-Thioguanin (TG) unternommen. Das weitere Vorgehen nach Remissionseintritt war in den einzelnen Studien unterschiedlich: in Studie AML-70 wurden alle Patienten in gutem klinischem Zustand splenektomiert (14 von 29 Kindern bei 19 eingeleiteten Vollremissionen), um einen möglichen Effekt im Hinblick auf die Verlängerung der Remissionszeit herauszufinden und um gleichzeitig während des Eingriffs eine Information über das Ausmaß evtl. im Körper noch vorhandener Leukämieherde zu gewinnen. Bei 12 von 14 Patienten ergaben die histologischen Untersuchungen von Gewebeproben der Milz, z.T. auch der Leber- und Lymphknotenpunktate, trotz klinisch vorliegender kompletter Remission einen leukämischen Befund (19). Obwohl längere Remissionszeiten erzielt wurden, blieb der therapeutische Nutzen der Splenektomie wegen der geringen Anzahl von Probanden und des Fehlens einer Kontrollgruppe offen.

In Studie AML-72 wurden Schädel und Rückenmark mit 2400 rd Herddosis bestrahlt in Anlehnung an die ALL-Protokolle. In der ersten Studie wurde in der Erhaltungstherapie täglich 6-MP und wöchentlich VCR und 6-AZ gegeben, in Studie AML-70 täglich 6-MP und wöchentlich ARA-C. Die Dauertherapie in Studie AML-72 bestand aus der täglichen Verabreichung von 6-MP und einer wöchentlichen Stoßbehandlung von MTX, ARA-C und CP, analog Arm 4. der ALL-Studie VIII.

Die Ergebnisse dieser 3 Behandlungsprotokolle weichen trotz unterschiedlicher Medikationen nur geringfügig voneinander ab. CHOI und SIMONE (9) faßten die Untersuchungsergebnisse

zusammen und berichteten von 66 % Vollremissionen und einer mittleren Überlebenszeit aller 86 vorher unbehandelten Patienten von 10 Monaten. Der Wert der prophylaktischen ZNS-Bestrahlung zeigte sich auch hier, nur bei einem von 18 Patienten trat ein ZNS-Rezidiv auf, im Gegensatz dazu standen 7 Rezidive bei 19 Patienten ohne prophylaktische Bestrahlung.

Nur 10 von allen 171 am St. Jude Hospital seit 1962 diagnostizierten Kindern waren bei Berichterstattung noch am Leben, davon ein Kind aus der Gruppe vor 1968. Die Haupttodesursachen bei den 161 zu Beginn oder im Rezidiv verstorbenen Kindern, ermittelt aus 117 Autopsiebefunden, waren Infektionen, insbesondere Sepsis und Pneumonie, in 62 % der Fälle und Blutungen, vor allem intrakranielle, in 25 %.

Ungefähr 5 % der Patienten befanden sich 3 Jahre oder länger in anhaltender kompletter Remission (50).

1969 berichteten GEE und Mitarbeiter (24) vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York von 50% induzierten Vollremissionen bei Erwachsenen mit AML mittels täglicher Applikation von ARA-C und TG. Die beiden Medikamente wurden auch zur Dauertherapie verabreicht. Die mittlere Überlebenszeit aller 36 Patienten betrug 11 Monate und der 19 Remissionspatienten 19 Monate zum Zeitpunkt der Veröffentlichung.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse basiert das seit Mai 1970 eingeführte Therapieprotokoll L-6, bei dem versucht wird, die Zytostatika entsprechend dem Zellzyklus einzusetzen (10,11). Es beginnt mit der Verabreichung von ARA-C und TG, Zytostatika, die die S-Phase der Mitose stören, alle 12 Stunden, damit alle Leukämiezellen in der Teilungsphase ausgeschaltet werden können, bis entweder ein hypozellulärer Knochenmarksbefund festgestellt wird oder auftretende Komplikationen ein Absetzen der Therapie erfordern. Um den normalen hämatopoetischen Zellen und dem Immunsystem die Möglichkeit zu geben, sich zu regenerieren, wird eine Erholungsphase ohne Zytostatikatherapie von 2 - 3 Wochen Dauer ein-

geschoben. Die Kurse mit ARA-C und TG werden bis zum Eintritt einer Remission durchgeführt. Darauf folgt zunächst ein sogenannter Konsolidierungskurs mit den gleichen Medikamenten, später folgen stattdessen 3 Kurse, bis dann die eigentliche Erhaltungstherapie einsetzt. Sie besteht aus der sequentiellen Verabreichung eines S-Phase spezifischen Zytostatikums für 4 Tage, und zwar nacheinander TG, Hydroxyurea (HU), MTX, ARA-C und in einigen Fällen anfangs noch L-Asparaginase (L-ASP), mit der Absicht, alle in die Teilungsphase eintretenden leukämischen Zellen zu vernichten. Am 5. Tag folgt ein zellzyklusunspezifisches Pharmakon, und zwar nacheinander CP, DNR, 1,3 bis - (2-chlor-äthyl)-1-nitrosurea (BCNU) oder VCR, das die ruhenden, nicht teilungsbereiten Zellen zerstören soll. Zwischen diesen 5-Tage-Blöcken wird die Therapie für eine Woche ausgesetzt. Damit die Gefahr einer Resistenzentwicklung möglichst ausgeschaltet wird, werden alle Präparate in maximal tolerierter Dosis gegeben. L-ASP wurde später wegen mangelnder therapeutischer Wirksamkeit bei der AML aus dem Protokoll genommen.

Die Ergebnisse des L-6 Protokolls für Erwachsene lagen um 65 % erreichte Vollremissionen (10, 11), bei späterer Berichterstattung (12) bei 56 %. Die mittlere Remissionsdauer betrug 10 Monate, die mittlere Überlebenszeit aller Patienten 12 Monate bzw. 24 Monate für Remissionspatienten.

Ermutigt durch diese Erfolge bei Erwachsenen führte HAGHBIN (27) das L-6 Protokoll in leicht modifizierter Form auch zur Behandlung der AML im Kindesalter ein. Liegt nach der Induktionstherapie mit ARA-C und TG ein hypozelluläres(=zellarmes) Knochenmark vor, schließt sich nach einer Therapiepause die zweimalige Gabe von Adriamycin (ADR) an. Nach Feststellung einer Vollremission folgen 2 Konsolidierungskurse mit ARA-C und TG, daran unmittelbar anschließend 6 Gaben von L-ASP, bevor dann die eigentliche Dauertherapie, bestehend aus 8 Zytostatika (s.o.), eingeleitet wird, die identisch ist

mit der des L-2 Protokolls für ALL (29). Zur Prophylaxe der Meningosis leucaemica sind alle 8 Wochen am Ende eines abgeschlossenen Zyklus der Dauertherapie intrathekale Applikationen von MTX vorgesehen. Nach 3 Jahren wird die Behandlung abgeschlossen, vorausgesetzt, der Patient ist in anhaltender kompletter Remission. An supportiven Maßnahmen stehen, wenn notwendig, Blut-, Granulozyten- und Thrombozytentransfusionen zur Verfügung. Eine prophylaktische Antibiotikatherapie wird nicht durchgeführt.

14 von 19 Kindern gelangten auf diese Weise in Vollremission (=74 %), 2 erzielten eine Teilremission, starben jedoch innerhalb des folgenden Monats (28). 2 weitere Kinder in Vollremission wurden noch in die Dauertherapie übernommen. Ein hämatologisches Rezidiv entwickelten 6 Kinder nach 3 - 14 Monaten, eine Meningosis trat in einem Fall auf. Zum Zeitpunkt der Berichterstattung befinden sich noch 8 Kinder in kontinuierlicher kompletter Remission (CCR), davon 5 11 - 32 Monate nach Absetzen der Chemotherapie. Nach der life-table-Methode berechnet, beträgt nach 6 Jahren der Anteil der Patienten in CCR aus der Remissionsgruppe (=16 Patienten) 50 %.

Seit 1970 wurden von der Cancer and Acute Leukemia Group B (CALGB) in 6 Behandlungsprotokollen insgesamt 251 Patienten (<20 Jahre alt) mit unbehandelter AML therapiert (62). Innerhalb dieser Studien wurden die Patienten auf insgesamt 15 Induktiontherapieschemata verteilt, deren Remissionsraten (Voll- und Teilremission) dabei von 27 % (ARA-C und TG in Niedrigdosierung) bis 90 % (ARA-C + TG + DNR) variierten. Kombinationen, die ARA-C und DNR enthielten, bewirkten in 60 - 90 % der Fälle Remissionen, das beste Ergebnis wurde in Studie 7221 mit 86 % Vollremissionen erzielt. Die Remissionszeiten erstreckten sich von 3,5 Monaten (DNR allein zur Induktion verwendet) bis zu 12 Monaten (ARA-C + DNR + BCG-Immuntherapie) bzw. lagen sie zwischen 6 und 12 Monaten,

wenn DNR in der Dauertherapie enthalten war. Dabei zeigte sich ebenfalls, daß Patienten mit Thrombozytenzahlen unter 75000/mm³ eine signifikant kürzere mittlere Remissionszeit hatten, zum anderen, daß Patienten mit weniger als 25000 Leukozyten eine signifikant längere Remissionszeit erreichten (8,4 gegenüber 5,0 Monate). In allen Studien lag die mittlere Überlebenszeit im Bereich von 9 - 17 Monaten.

Junge Patienten überlebten signifikant länger als alte in adäquater Weise behandelte Patienten. Wurden jedoch nur die Remissionspatienten untersucht, lagen keine bedeutenden Unterschiede vor.

Unter Einbeziehung von Untersuchungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen kommt WIERNIK zu dem Schluß, daß Therapieprogramme, die die Verabreichung von ARA-C und DNR in der Induktionsphase vorsehen, als optimal in der Behandlung der kindlichen AML angesehen werden dürfen.

Auch die Langzeitergebnisse sind vielversprechend: in Studie 7421 liegt die prospektive Überlebenswahrscheinlichkeit nach knapp 30 Monaten bei 40 %, in Studie 7521 nach ungefähr 22 Monaten bei ca. 50 %. Im ersten Fall kamen in der Dauertherapie 5-Tage-Kurse von ARA-C und TG zur Anwendung, wobei letzteres in monatlichem Wechsel mit CP, CCNU und DNR verabreicht wurde. In Studie 7521 kam zusätzlich zu ARA-C und TG eine monatliche Applikation von BCG hinzu, im weiteren Verlauf wurde TG jeden zweiten Monat durch VCR und Dexamethason ersetzt.

Obwohl in den letzten 10 Jahren zweifellos Erfolge in der Behandlung der AML im Kindesalter erzielt worden sind, sind jedoch noch keine entscheidenden Schritte in Richtung Verbesserung der Prognose dieser Krankheit getan. Die zur Zeit erreichbaren Behandlungsergebnisse bleiben noch immer weit hinter den Resultaten der ALL-Therapie zurück, die jedem zweiten Kind mittlerweile die Chance einer Langzeitremission über

5 - 6 Jahre bietet (56). Bei der AML sind zum jetzigen Zeitpunkt zwar Remissionen in 50 - 80 % erzielbar, die Remissionen dauern aber im Durchschnitt nur etwa 12 Monate an, rezidivfreie Verläufe über mehrere Jahre bleiben Ausnahmefälle.

III. Eigene Untersuchungen:

A. Fragestellung:

In der Universitätskinderklinik Münster wurden in den Jahren 1971 - 1974 die akute myeloische Leukämie nach den Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter behandelt.

Die Grundlage dieses Therapieschemas (DAL-Protokoll) bildete die Studie VII der Arbeitsgruppe um PINKEL am St. Jude Hospital in Memphis.

Die enttäuschenden Resultate dieser Studie führten im Oktober 1974 zur Einführung des West-Berliner ALL-Protokolls von RIEHM (55) unter der Zielsetzung, durch den massiven Einsatz mehrerer Zytostatika in Kombination während der Therapiephasen 1 und 2 (Induktions- und Konsolidierungsphase) in größerer Zahl Remissionen zu erzielen und die Rate an Langzeitremissionen zu erhöhen. Die Phase 3 (Dauertherapie) wurde in der ursprünglichen Form weitergeführt. Diese Anordnung sollte es ermöglichen, die Auswirkungen der intensivierten Anfangstherapie im Vergleich zur vorangehenden Studie zu überprüfen und den Einfluß auf die Gesamtprognose der kindlichen AML untersuchen zu können.

B. Definitionen:

Als AML werden alle akuten Leukämien bezeichnet, die eindeutig nicht als ALL (einschließlich AUL) einzustufen sind (akute nicht-lymphoblastische Leukämien).

Die Diagnose der akuten myeloischen Leukämie basiert auf dem morphologischen Bild des primären Knochenmarksausstrichs. Der Blastenanteil sollte 25 % übersteigen. Die Peroxydase- und/oder Esterase-Reaktion in den Leukämiezellen sollten

positiv ausfallen, während die PAS-Reaktion negativ oder diffus positiv sein kann. Die Erythroleukämie weist häufig eine stark schollig positive PAS-Reaktion auf.

Die Klassifizierung der AML in 5 Untergruppen erfolgt übereinstimmend mit der oben angeführten Einteilung nach BEGEMANN (2).

Die komplette Remission ist charakterisiert durch weniger als 5 % Blasten im Knochenmark des Patienten (=M₁-Mark). Das periphere Blut und der Liquor cerebrospinalis sind frei von Leukämiezellen (37).

Beim Vorliegen von 5 - 25 % Blasten im Knochenmarksbefund (=M₂-Mark) bzw. von 40 - 70 % Lymphozyten und/oder Lymphoblasten im peripheren Blut besteht eine Teilremission. Therapieversager (Nonresponder) sind Patienten, bei denen trotz adäquater Therapie keine komplette Remission induziert wurde.

Übersteigt nach Eintritt der vollständigen Remission der Anteil der Blasten und Stammzellen im Knochenmark 5 %, sind leukämische Infiltrate der Meningen und/oder anderer Organe nachweisbar, oder treten klinische Symptome auf, die sich eindeutig der Leukämie zuordnen lassen, so liegt ein Rezidiv vor.

Als Remissionsdauer wird die Zeit gerechnet, die vom Zeitpunkt verstreicht, an dem das Knochenmark erstmals in kompletter Remission gefunden wird, bis zum ersten Anzeichen eines Rezidivs. Dabei ist es gleichgültig, ob es sich um ein hämatologisches Rezidiv oder den Befall eines anderen Organs handelt.

C Diagnostische Methoden:

Die Diagnose der akuten myeloischen Leukämie wurde an Hand der Ausstrichpräparate des peripheren Blutes und des primären Knochenmarks (Beckenkammpunktat) gestellt. Dabei wurden mindestens 200 kernhaltige Zellen ausgezählt. Außerdem gehörte die Zellanalyse des durch Lumbalpunktion gewonnenen Liquors zur Diagnosestellung. Zusätzlich zur morphologischen Beurteilung der Pappenheimpräparate wurden folgende zytochemische Reaktionen durchgeführt: Peroxydase-, Alpha-Naphthyl-Acetat-Esterase-, PAS-(Perjodsäure-Schiff-) und saure Phosphatase-Reaktion.

Die Peroxydase-Reaktion beruht auf der Spaltung von H_2O_2 und Oxidation des Benzidins, wobei der gelbbraune bis dunkelbraune Benzidinfarbstoff in den Granula der Zellen entsteht (3). Peroxydasepositiv sind alle Granulozyten von der Reifungsstufe der Promyelozyten ab bis zu den Segmentkernigen, auch sind in einem Teil der Monozyten positive Granula anzutreffen. Es wurde die Technik nach GRAHAM-KNOLL angewandt.

Da in fast allen Zellen des Blutes zytochemisch nachweisbare Esterasen vorhanden sind, deren Aktivität in den Monozyten am größten ist, ist die unspezifische Esterase-Reaktion zur Identifizierung der Monozyten hervorragend geeignet. Das Reaktionsprodukt im Zytoplasma ist braun, je nach Intensität homogen oder körnig. Benutzt wurde die Alpha-Naphthyl-Acetat-Esterase (Technik nach LÖFFLER).

Die Esteraseaktivität kann durch Zusatz von Natriumfluorid (NaF) zum Inkubationsmedium spezifisch in den Monozyten gehemmt werden. Die Reaktion fällt dann in Monozyten und Promonozyten negativ oder nur ansatzweise positiv aus.

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der myeloblastischen von den lymphoblastischen Leukämien, bei denen die Zellen

vermehrt Glykogen im Zytoplasma gespeichert haben, kam die PAS-Reaktion zur Anwendung (nach MERKER).

Die Nachweisreaktion läuft in 2 Teilschritten ab:

Zunächst weisen Polysaccharide und Kohlenhydrat-Protein-Komplexe nach Perjodsäure-Oxidation frei Aldehydgruppen auf, die im zweiten Schritt der Reaktion durch Färbung mit fuch-sinschweflicher Säure (Schiff-Reagenz) sichtbar gemacht werden.

Bei der ALL sieht man häufig granulär-schollige Niederschläge im Zytoplasma der Lymphoblasten, bei den AML-Formen kann die Reaktion diffus ausfallen, nur bei der Erythroleukämie kann auch ein feiner körniger Ausfall beobachtet werden.

Hohe Aktivität der Sauren Phosphatase findet sich in Eosinophilen, Megakaryozyten, Retikulum- und Plasmazellen. Im Zytoplasma dieser Zellen zeigt sich ein leuchtend roter, teils homogener, teils körniger Niederschlag.

D. Behandlungspläne:

1.) DAL-Protokoll (in Anlehnung an die Therapiestudie VII für ALL aus Memphis, sog. PINKELschema (58):

Im Zeitraum 1971 bis September 1974 wurden in der Initialphase der Behandlung täglich 60 mg/m² Körperoberfläche PRED per os und wöchentlich 1,5 mg/m² VCR i.v. gegeben (Abb. 1). Beim Vorliegen von Risikofaktoren (Alter unter 2 bzw. über 10 Jahre, ausgeprägte Organvergrößerungen und initiale Leukozytenzahl > 20000) kamen zusätzlich zweimal wöchentlich 10000 E/m² L-ASP und einmal wöchentlich 15 mg/m² DNR in intravenöser Applikation zur Anwendung. Nach Erreichen der kompletten Remission erfolgte die prophylaktische Bestrahlung des Gehirnschädels unter Einschluß der Medulla oblongata und des Retrobulbärtraumes nach der Gegenfeldmethode mit Kobalt⁶⁰.

Die Herddosis von 2400 rd bzw. 1500 rd für Kleinkinder (<1 Jahr) wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen verabreicht. Zusätzlich wurde wöchentlich 12 mg/m² MTX intrathekal appliziert (insgesamt 4 - 5 Dosen). Gleichzeitig begann die zytostatische Dauertherapie mit 50 mg/m² 6-MP, die nach Ende der Bestrahlung durch wöchentliche Stoßtherapie von MTX und CP (20 mg/m² bzw. 200 mg/m²) per os oder i.v. ergänzt wurde. Die Erhaltungstherapie war für die Dauer von 2 - 3 Jahren vorgesehen. Innerhalb des ersten Behandlungsjahres wurden vierteljährlich Reinduktionen mit 40 mg/m² PRED für 15 Tage und 3 VCR-Gaben (1,5 mg/m²) in wöchentlichem Abstand durchgeführt. Die Steuerung der Therapie erfolgte anhand der Leukozytenzahlen im peripheren Blut, die zwischen 2000 und 3500/mm³ liegen sollten.

2.) ALGB-Protokoll 7421 (modifiziert nach Prof. BÜCHNER von der Medizinischen Universitätsklinik Münster (6)):

Zur Remissionsinduktion wurden 5 - 7tägige Zyklen mit kontinuierlicher ARA-C-Dauerinfusion (100 mg/m²/Tag i.v.) und 3 DNR-Injektionen (45 mg/m² i.v.) an den Tagen 3, 4 und 5 gegeben (Abb. 2). Zur Remissionserhaltung waren alle 4 Wochen 5-tägige ARA-C-Infusionen alternierend mit 2 Dosen DNR oder TG (333 mg/m² p.o. Tag 3 - 5) kombiniert vorgesehen. Die Dauertherapie wurde nicht wie im Protokoll beschrieben, sondern in gleicher Weise wie beim West-Berliner-Protokoll durchgeführt. Alle 3 Monate wurden Reinduktionszyklen eingeschoben bestehend aus 5-tägiger Dauerinfusion von ARA-C und 2 DNR- oder 2 CP-Injektionen.

3.) West-Berliner-Protokoll (nach RIEHM):

a) in der ursprünglichen Form für ALL:

Das West-Berliner ALL-Protokoll, eingeführt im Oktober 1974, sieht eine stark intensivierte Chemotherapie in den ersten 8 Wochen vor, in deren Verlauf 8 verschiedene Zytostatika

Abb.1 DAL-PROTOKOLL

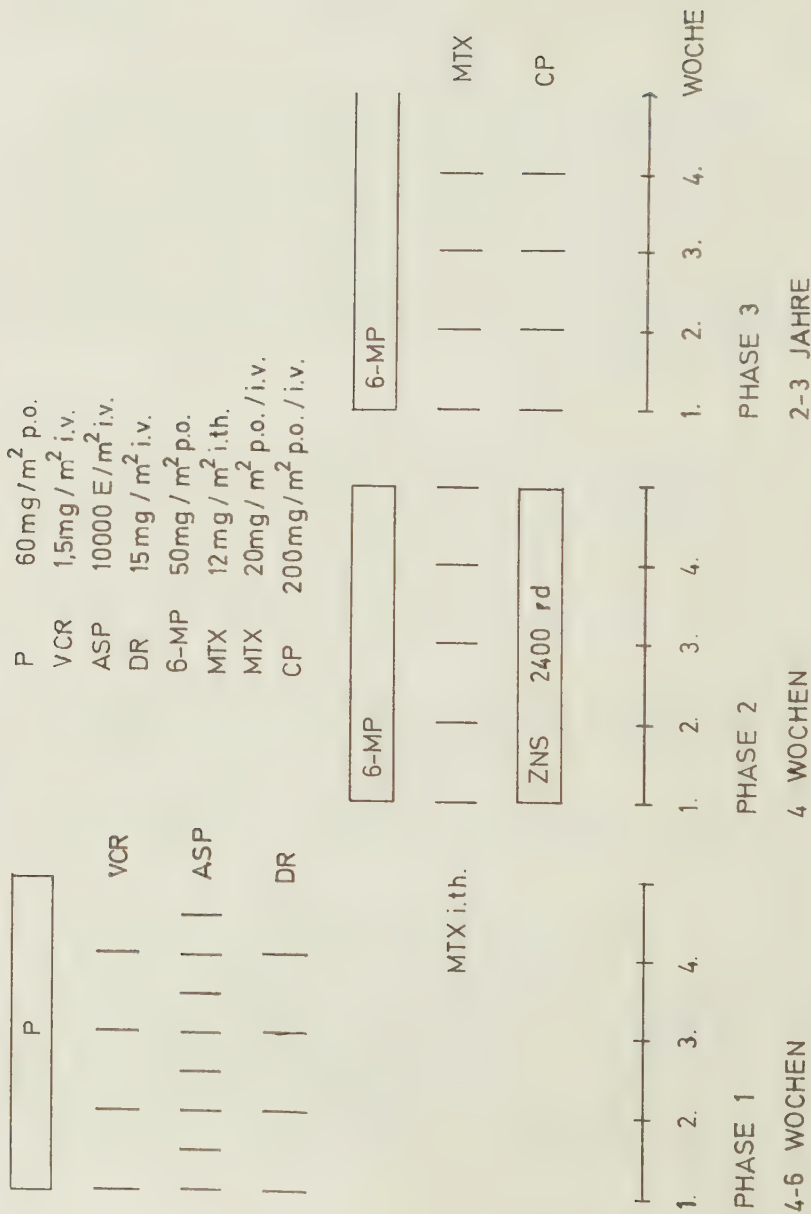
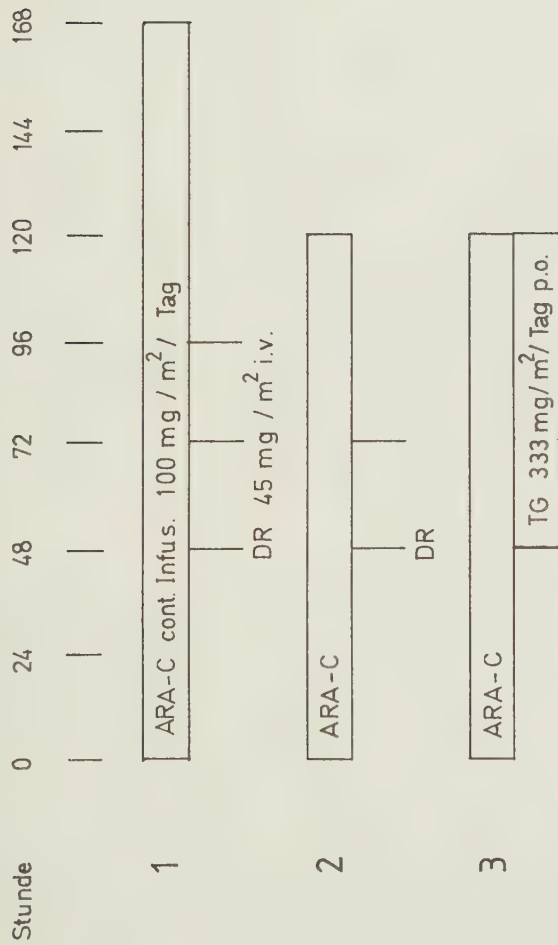


Abb.2 ALGB-PROTOKOLL (nach BÜCHNER)



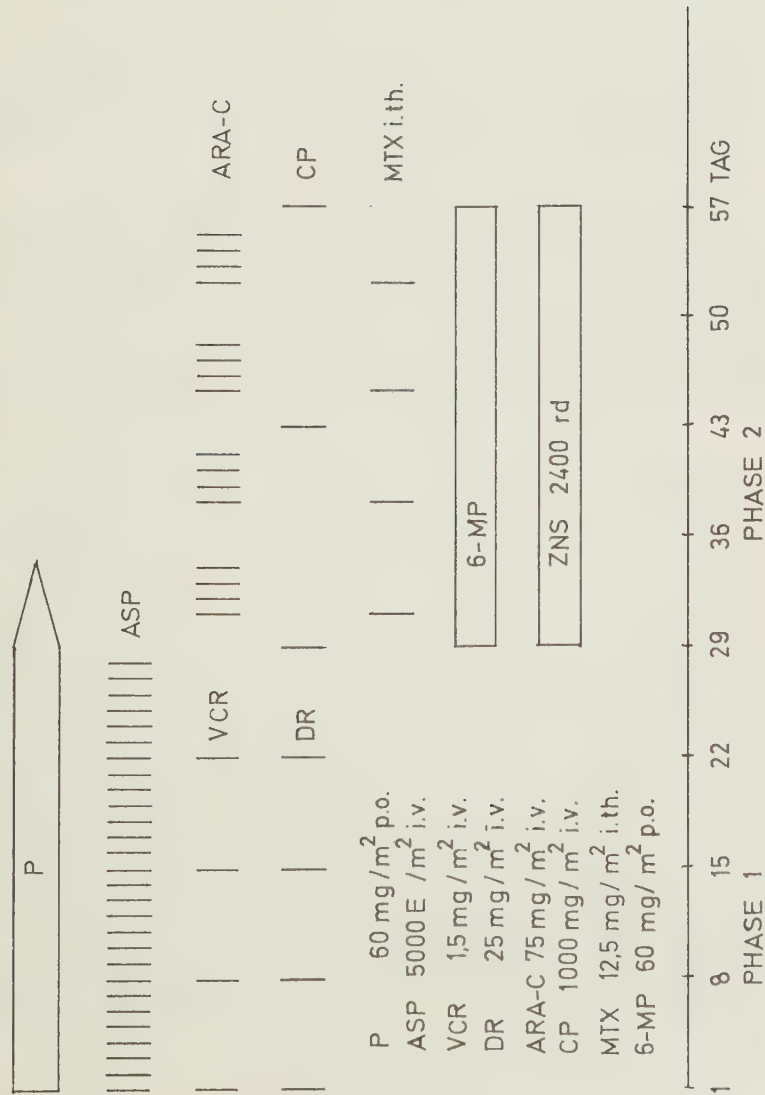
Dauertherapie: alternierend 2 und 3 im Abstand von 4 Wochen

angewendet werden (Abb. 3). In Therapiephase 1 wurden über 28 Tage $60 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ PRED und $5000 \text{ E/m}^2/\text{Tag}$ L-ASP gegeben, dazu kamen pro Woche $1,5 \text{ mg/m}^2$ VCR und 25 mg/m^2 DNR (insgesamt 4 Dosen). In Phase 2, der Intensivierungsphase, erfolgten tägliche Gaben von 6-MP (60 mg/m^2), die dreimalige Injektion von CP (1000 mg/m^2) in 14-tägigem Abstand und 16 Applikationen von ARA-C ($75 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$), verteilt auf 4 Vier-tagesblöcke. Zugleich wurde eine prophylaktische Schädelbestrahlung mit einer Herddosis von 2400 rd in Abänderung zum Original-Protokoll (55) - dort sind es nur 1800 rd - durchgeführt, die durch 4 intrathekale MTX-Gabenergänzt wurde. Die Zytostatika wurden auch in der Phase der Knochenmarksdepression in der vorgesehenen hohen Dosierung nach Möglichkeit weitergegeben, um so ein Maximum an Leukämiezellen zu vernichten. Die von RIEHM ursprünglich verwendete Erhaltungstherapie mit 6-MP, MTX, VCR und PRED in zyklisch alternierender Form kam nicht zur Anwendung. Vielmehr wurden nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft 4 Präparate kontinuierlich über 2 - 3 Jahre verabreicht, und zwar im einzelnen 50 mg/m^2 6-MP und 100 mg/m^2 ARA-C täglich oral und 20 mg/m^2 MTX bzw. 200 mg/m^2 CP in wöchentlichem Abstand.

b) in der für AML modifizierten Form:

Seit Oktober 1977 wurde das Behandlungsschema in einer von RIEHM speziell für die AML abgewandelten Form weitergeführt. L-ASP wurde völlig aus dem Programm gestrichen, 6-MP und DNR wurden im gesamten Therapieablauf durch TG bzw. ADR in gleicher Dosierung ersetzt. Im Unterschied zum ALL-Protokoll wurde zunächst in einer 3 - 10 Tage andauernden Vorphase die Steroidsensibilität der myeloischen Zellen durch Gabe von $40 - 60 \text{ mg/m}^2$ PRED getestet. Wurde nach 3 - 5 Tagen keine Zytoreduktion festgestellt, war die tägliche Gabe von TG und ARA-C (60 mg/m^2 p.o. bzw. $40 - 75 \text{ mg/m}^2$ i.v.) bis für maximal 14 Tage mit dem Ziel vorgesehen, eine Leukozytenzahl unter 10 000 Zellen zu erreichen. Seit November 1978 wird auf die individuelle Steroidsensibilitätstestung und auf den Einsatz von PRED bis zum Abschluß der Zytoreduktion verzichtet (57).

Abb.3 WEST-BERLINER ALL-PROTOKOLL (RIEHM)



Grund dafür ist die möglich thrombogene Wirkung der Kortikoide und die Gefahr, bei bestehenden Hämostasestörungen durch ihre Anwendung möglicherweise eine intravasale Gerinnung und sekundär eine Hyperfibrinolyse auszulösen (60).

In der Vorphase werden TG und ARA-C nur in halber Dosierung angewendet, um einen abrupten Leukämiezellabbau und daraus resultierende Hämostasestörungen zu vermeiden. Diese Vorphase erstreckt sich über maximal 14 Tage.

In der unmittelbar anschließenden Therapiephase 1 werden gegeben: täglich TG per os, wöchentlich VCR und ADR i.v. und 4 Blöcke mit je 4 Injektionen von ARA-C i.v., beginnend am 3. Tag der Woche (Dosierungen siehe Abb. 4). PRED wird erst nach Abschluß der Zytoreduktion zugefügt. Zwischen Phase 1 und Phase 2 wird je nach klinischem Befinden und Blutbildwerten eine Erholungszeit bis zu 14 Tagen eingeschoben.

Die Therapie in Phase 2 besteht aus der täglichen oralen Gabe von TG, aus 4 ARA-C-Blöcken sowie 3 CP-Stößen á 500 mg/m² an den Tagen 29, 43 und 57 und 2 ADR-Injektionen an den Tagen 36 und 50.

Da in dieser Phase der Behandlung mit einer erneuten starken Knochenmarksdepression zu rechnen ist, es aber das Ziel ist, möglichst alle vorgesehenen Medikamentengaben vorzunehmen, werden wenn nötig therapiefreie Tage eingeschoben und die Phase somit geringfügig verlängert. Ersatzlose Streichungen sind nicht vorgesehen, allenfalls wird im Zweifelsfall bei CP die Dosis reduziert oder ein Stoß ausgelassen. Die üblichen Grenzwerte für die Gaben eines CP-Stoßes liegen bei Thrombozytenwerten von 60.000 und Leukozytenwerten von 1000/mm³, bei Werten zwischen 30000 und 60000 wird nur die halbe Dosis verabreicht. ARA-C und TG werden in der Regel bei Leukozytenzahlen unter 600 nicht gegeben.

Abb. 4 AML-THERAPIESTUDIE BFM - 78 INITIALTHERAPIE

u

TGTGTG

VCR

ADR

ARA-C

TG	60 mg / m ² p.o.	CP

	ADR	25 mg/m ² i.v.	75 mg/m ² i.v.	MTX i.th.
ADR				
25 mg/m ² i.v.				
75 mg/m ² i.v.				
MTX i.th.				

ZNS	1800 rd

	PHASE 1	PHASE 2
WORPHASE		
1/2 DOSIS	COLISTIN tgl.	INTRAGLOBIN 3x, COTRIMOXAZOL tgl.

1/2 DOSIS COLISTIN tgl. INTRAGLOBIN 3x, COTRIMOXAZOL tgl.

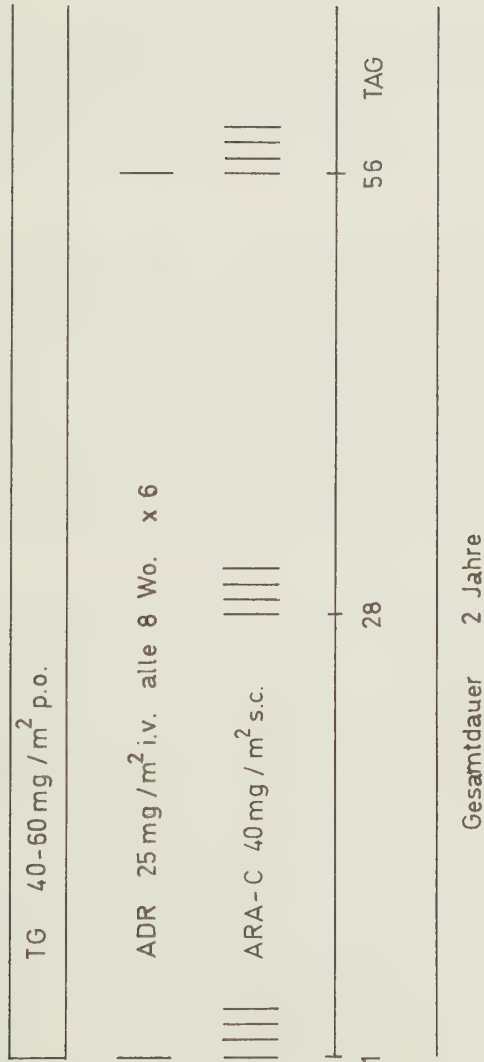
28 29 57 TAG

Zur Meningosis leucaemica - Prophylaxe wird der Schädel mit einer Herddosis von 1800 rd (Kleinkinder 1500 rd) bestrahlt, zunächst wurden 2400 rd verabreicht. Beginnend am 3. Tag der Bestrahlung werden im Abstand von einer Woche 4 x 12,5 mg/m² MTX intrathekal appliziert.

2 - 4 Wochen nach Abschluß von Phase 2 beginnt die sich über 2 Jahre erstreckende Erhaltungstherapie, während der täglich 60 mg/m² TG per os vorgesehen ist (Abb. 5). Weiterhin werden 75 mg/m² ARA-C alle 4 Wochen für 4 Tage subcutan und 25 mg/m² ADR alle 8 Wochen bis zum Erreichen der kumulativen Gesamtdosis von 300 mg/m² (zunächst 450 mg/m²) i.v. injiziert. Die Dauertherapie wird anhand der peripheren Leukozytenzahl gesteuert, d.h. TG wird bei Leukozytenzahlen unter 2000/mm³ nur in halber Dosierung gegeben, bei Werten unter 1000 wird die TGEinnahme ausgesetzt. Ebenfalls ist der Beginn eines neuen ARA-C/ADR-Zyklus an Leukozytenzahlen über 2000 und Thrombozytenwerten über 80000/mm³ gebunden. Bei Unterschreiten dieser Grenzwerte wird die Therapie verschoben.

Supportive Maßnahmen sind vor allem während der intensiven Induktionstherapie von großer Bedeutung. Eine intensive pflegerische und ärztliche Überwachung mit konsequenter Haut- und Schleimhautpflege ist unerlässlich. In der ersten Behandlungswoche (Phase des Zellzerfalls) wird Allopurinol in 2täglichen Dosen von 250 mg/m² gegeben. Zur Verhinderung von endogenen Infektionen aus dem Magen-Darm-Trakt wird in Phase 1 täglich Colistin ^(R) (2,5 Mio E/m²) eingesetzt. In Phase 2 wird neben Immunglobulin-G-Substitutionen mit Intraglobin (1ml/kg Körpergewicht i.v.) Cotrimoxazol zur Prophylaxe der Pneumocystis carinii-Infektion täglich gegeben. Ebenso ist in der Dauertherapie die Gabe von Cotrimoxazol angezeigt, wenn eine ausgeprägte Leukopenie oder fieberhafte Infekte vorliegen. Bei Hb-Abfall, Blutungskomplikationen und starker Knochenmarksdepression kommen gezielt Erythrozyten-Konzentrate, Frischblut sowie Granulozyten- und Thrombozytenkonzentrate zum Einsatz.

Abb.5 AML-THERAPIESTUDIE BFM-78 DAUERTHERAPIE



E. Patienten:

In der Zeit vom 1. März 1971 bis 30. September 1979 wurde bei insgesamt 41 Kindern in der Universitäts-Kinderklinik Münster die Diagnose Akute Myeloische Leukämie gestellt. Es handelte sich um 24 Jungen und 17 Mädchen im Alter zwischen 2 Monaten und 14 11/12 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 7 7/12 Jahre.

Die ersten 10 Kinder (Gruppe 1), 7 Jungen und 3 Mädchen, wurden im Zeitraum bis zum 1. Oktober 1974 nach dem DAL-Protokoll behandelt (Einzelheiten siehe Tabelle 1). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren diese Kinder zwischen 2 Monaten und 13 4/12, im Mittel 5 10/12 Jahre alt. Die Einteilung der AML in morphologische Untergruppen ist in Tabelle 2 dargestellt. Zahlenmäßig überwog ganz eindeutig die myeloblastische Form, während die promyelozytäre, die myelomonozytäre und die monozytäre Form nur je einmal vertreten sind.

Bei einem 2jährigen Jungen (lfd. Nr. 2) lag eine Trisomie 21 vor. Ein Kind (lfd. Nr. 4) war in einem auswärtigen Krankenhaus über 3 Wochen zytostatisch vorbehandelt worden.

An Organveränderungen sind anlässlich der Aufnahmeuntersuchung bei 6 Patienten eine vergrößerte Leber und/oder Milz zu erwähnen, und zwar viermal eine Hepatosplenomegalie und je einmal eine Hepato- bzw. Splenomegalie (siehe Tab. 3). Vergrößerte Lymphknoten fanden sich bei 4 Patienten. Eine Anämie ($Hb < 12g$) wiesen 9 der 10 Kinder auf, eine Thrombozytopenie ($< 100000/mm^3$) 7 und in einem Fall lag eine Leukozytose ($> 25000/mm^3$) vor. Als Zeichen einer erhöhten Blutungsbereitschaft waren bei 7 Patienten Petechien bzw. Hämatome vorhanden.

Die übrigen 31 Kinder (Gruppe 2), 17 Jungen und 14 Mädchen, wurden einer wesentlich intensivierten Anfangstherapie zugeführt. Altersmäßig lagen sie zwischen 8/12 und 14 11/12 Jahren.

Tabelle 1 : Daten der Patientengruppe 1

Lfd. Nr.	Name	Alter (Jahre)	Diagnose	Tag der Diagnosestellung	Vorbehandl. dauer Medikamente	Therapie-Beginn	Therapie-Protokoll	Eintritt der Remission, Therapiephase	Remissionsdauer, bzw. Rezidiv	Überlebenszeit (Monate), Datum des Todes
1	K., Ingrid	9	7/12	AMBL	19.3.71	-	DAL-Protokoll	16.4.71 Phase 1	5 Monate 27.7.71: fragl. Meningosis (168/3) 9.10.71 (hämamol.)	7 Monate 27.10.71
2	S., Stephan	2	0/12	AMBL	4.8.71	-	DAL-Protokoll	-	-	1 Monat 22.9.71
3	K., Udo	6	0/12	AMBL	25.2.72	-	DAL-Prot.	2.5.72 Phase 2	37 Monate 25.6.75	40 Monate 22.7.75
4	T., Ursula	3	2/12	APL	11.9.72	3 Wochen Pred+MTX	DAL-Prot.	-	-	1 Monat 2.11.72
5	G.O., Frank	7/12	AMBL	7.1.73	-	7.1.73	DAL-Prot. + ASP + DNR	5.2.73 Phase 1	32 Monate 22.6.73 fragl. Meningosis (176/3) 10.10.75 (hämamol.)	34 Monate 8.11.75
6	W., Hans	13	4/12	AMBL	11.3.73	-	DAL-Prot.	9.4.73 Phase 1	1 Monat 11.5.73	2 Monate 14.5.73

Tabelle 1 : Daten der Patientengruppe 1

Lfd. Nr.	Name	Alter (Jahre)	Diagnose	Tag der Diagnosestellung	Vorbehandl. dauer Medikamente	Therapie-Beginn	Therapie-Protokoll	Eintritt der Remission, Therapiephase	Remissionsdauer, bzw. Rezidiv	Überlebenszeit (Monate), Datum des Todes
7	S., Anke	2/12	AMML	10.9.73	-	12.9.73	DAL-Prot.	-	-	< 1 Monat 17.9.73
8	T., René	7/12	AMoL	24.9.73	-	24.9.73	DAL-Prot. + ASP + DNR	10.11.73 Phase 2	5 Monate 27.3.74	6 Monate 21.4.74
9	L., Thomas	10 5/12	AMbL	28.9.73	-	29.9.73	DAL-Prot. + ASP + DNR	10.11.73 Phase 2	3 Monate 28.2.74	7 Monate 13.5.74
10	L., Jörg	12 6/12	AMbL	1.3.74	-	1.3.74	DAL-Prot.	-	-	1 Monat 26.4.74

Tabelle 2:

Einteilung der Patienten mit AML, aufgeschlüsselt nach morphologischen Untergruppen und Zeitpunkt der Diagnosestellung.

	Zeitpunkt der Diagnosestellung		
morpholog.	1. 3. 1971 -	1. 3. 1971 -	1. 10. 1974 -
Einteilung	30. 9. 1979	30. 9. 1974	30. 9. 1979
AMbL	21	7	14
APL	2	1	1
AMML	12	1	11
AMoL	4	1	3
EL	2	-	2
Zahl der Patienten	41	10	31

Tabelle 3: Klinische Befunde bei Diagnosestellung

	Patientengruppe 1	Patientengruppe 2
1.) Organveränderungen:		
Hepatomegalie	1	3
Splenomegalie	1	5
Hepatosplenomegalie	4	9
Hautinfiltrate	-	3
Verdacht auf Niereninfiltration	-	2
Weichteil-Tumoren	-	2
initialer ZNS-Befall	-	3
Lymphome	4	25
Gingivahyperplasie	-	4
Petechien, Hämatome	7	15
2. Blutbildveränderungen:		
Anämie (Hb <12g%)	9	27
Thrombozytopenie (<100000/mm ³)	7	25
Leukozytose (>25000/mm ³)	1	10

im Mittel bei 8 2/12 Jahren (Tabelle 4).

Werden die Leukämieformen dieser Gruppe nach morphologischen Gesichtspunkten aufgeschlüsselt (Tabelle 2), so fällt das häufige Vorkommen der akuten Myeloblasten- und myelomonozytären Leukämie auf, während die Monozyten-Leukämie und die Erythroleukämie selten sind.

Bei 3 Kindern mit AMML fand sich bei der Aufnahmeuntersuchung eine primäre Meningosis leucaemica. Der Liquorbefund im ersten Fall (Lfd.Nr. 14) wies 28/3 Zellen auf, die als Blasten mit myelomonozytärer Ausreifungstendenz beurteilt wurden. Im Liquorpunktat eines zweiten Kindes (Lfd.Nr. 28) wurden 321/3 Zellen ausgezählt, die eindeutig als Leukämiezellen anzusehen waren. Bei diesem Mädchen fand sich weiterhin eine umschriebene Weichteilschwellung über dem rechten Os temporale sowie eine Protrusio bulbi rechts. Bei dem dritten Kind (Lfd.Nr. 41) fanden sich 92/3 Zellen von monozytärer Struktur, darunter einige Blasten, im Liquor. Ein Kind (Lfd.Nr. 29) wies eine Verdrängung des rechten Auges nach außen unten bei gleichzeitiger leichter Protrusio bulbi auf, die durch die tumoröse Infiltration der Orbita verursacht wurde. Außerdem wurde anhand des Somatogramms ein Minderwuchs festgestellt.

Ein 10jähriger Junge mit AMML wurde in Teilremission in das AML-Programm übernommen, nachdem 2 Monate vorher in Südkorea die Diagnose gestellt und eine Primärbehandlung mit VCR, PRED und 6-MP durchgeführt worden war (Lfd.Nr. 30). Bei einem knapp 3jährigen Jungen mit Erythroleukämie, die zunächst als Smouldering Leukämie verlief (d.h. unter 25 % Blasten im Knochenmark und keinerlei Ausschwemmung von pathologischen Zellen ins periphere Blut), wurde wegen des zunächst guten Allgemeinzustands auf eine zytostatische Therapie verzichtet. Lediglich die vorliegende Anämie wurde in mehrwöchigen Abständen mit Erythrozyten-Konzentraten ausgeglichen (Lfd.Nr. 21).

Tabelle 4 : Daten der Patientengruppe 2

Lfd.Nr.	Name	Alter (Jahre)	Diagnose	Tag der Diagnose- stellung	Vorbehandl. dauer	Therapie- Beginn bzw.protokoll Medikamente -ende	Therapie- Eintritt der Remission, Therapiephase bzw. Rezidiv	Remis- sionsdauer, Zeit (Monate)	Überlebens- zeit (Monate)
									Todes Datum des
11	F.,Katja	10	6/12 AMbL	29.10.74	-	29.10.74	West-Berl. 28.11.74 All-Prot. Phase 2	4 Monate 21.4.75	6 Monate 9.5.75
12	S.,Sabine	8	8/12 AMbL	3.12.74	-	4.12.74 1.6.77	West-Berl. 6.2.75 All-Prot. Phase 2	55 Monate (+)	57 Monate (+)
13	K.,Nicole	6	4/12 AMbL	24.4.75	2 Tage PRED	26.4.75 18.4.78	West-Berl. 24.5.75 All-Prot. Phase 1	52 Monate (+)	53 Monate (+)
14	H.,Heike	12	3/12 AMML + primäre Meningosis	25.4.75	-	26.4.75	West-Berl. - All-Prot.	-	< 1 Monat 22.5.75
15	B.,Michaela	8	8/12 AMML	21.5.75	-	22.5.75 1.8.78	West-Berl. 24.6.75 All-Prot. Phase 1	51 Monate (+)	52 Monate (+)
16	Y.,Battal- Gazi	8	8/12 AEL	3.6.75	-	4.6.75	West-Berl. 5.7.75 All-Prot. Phase 1	2 Monate 1.10.75	3 Monate Okt. 75
17	S.,Heinz	8	8/12 AMML	13.6.75	6 Wochen PRED,MTX, VCR	4.8.75	ALGB 26.8.75 Phase 1	11 Monate 16.8.76 (KW+ZNS)	18 Monate 4.1.77
18	O.,Birgit	11	3/12 AMML	25.9.75	-	27.9.75	ALGB 27.11.75 Phase 2	3 Monate 25.2.76	6 Monate 21.4.76

Tabelle 4 : Daten der Patientengruppe 2

Lfd.Nr.	Name	Alter (Jahre)	Diagnose	Tag der Diagnose- stellung	Vorbehandl. dauer Medikamente	Therapie- Beginn bzw. protokoll -ende	Therapie- All-Prot.	Eintritt der Remission, Therapiephase bzw. Rezidiv	Remis- sionsdauer, Datum des Todes	Überlebens- zeit (Monate)
19	B., Tobias	7 5/12	AMML	23.7.76	-	24.7.76	West-Berl. All-Prot.	-	18 Monate 2.6.78	
20	F., Petra	4 10/12	APL	18.1.77	-	20.1.77	ALGB	4.2.77 Phase 1	1 Monat 8.3.77 (gestorben in Remis- sion	
21	D.N., Claudio	2 11/12	EL (smould. Leukämie)	22.11.76	-	15.4.78 (Myelobla- stenschub	West-Berl. AML-Prot.	Therapie- Versager	18 Monate 2.6.78	
22	W., Elisabeth	8 11/12	AMbL	25.3.77	-	26.3.77	ALGB	7.4.77 Phase 1	29 Monate (+)	30 Monate (+)
23	R., Monika	13 1/12	AMbL	28.4.77	3 Tage PRED	9.5.77	West-Berl. AML-Prot.	6.6.77 Phase 1	27 Monate (+)	29 Monate (+)
24	W., Holger	10 11/12	AMbL	14.9.77	3 Tage PRED	-	West-Berl. AML-Prot.	-	< 1 Monat 18.9.77	
25	H., Thomas	6 10/12	AMbL	28.9.77	6 Tage PRED 7 Tage ARA- C+TG	11.10.77	West-Berl. AML-Prot.	8.11.77 Phase 1	22 Monate (+)	24 Monate (+)

Tabelle 4 : Daten der Patientengruppe 2

Lfd.Nr.	Name	Alter (Jahre)	Diagnose	Tag der Diagnose- stellung	Vorbehandl. dauer Medikamente	Therapie- Beginn bzw.protokoll -ende	Therapie- Protokoll	Eintritt der Remission, Therapiephase bzw. Rezidiv	Remis- sionsdauer, zeit (Monate)	Überlebens- zeit (Monate)
										Todes Datum des
26	M., Jürgen	7 7/12	AMML	13.10.77	5 Tage PRED	20.10.77	West-Berl. AML-Prot.	15.11.77 Phase 1	15 Monate 27.2.79	23 Monate (+)
27	L., Luis	4 6/12	AMoL	8.12.77	3 Tage PRED	12.12.77	West-Berl. AML-Prot.	-	-	< 1 Monat 19.12.77
28	S., Sabine	1 8/12	AMML + primäre Meningosis	13.12.77	5 Tage PRED	19.12.77	West-Berl. AML-Prot.	13.2.78 Phase 1	19 Monate (+)	21 Monate (+)
29	A., Saalep	4 0/12	AMbL +Orbita- Infiltration	3.1.78	5 Tage PRED	9.1.78	West-Berl. AML-Prot.	16.2.78 Phase 1	19 Monate (+)	20 Monate (+)
30	K., U.Hyun	10 8/12	AMML	17.2.78	6 Wochen PRED, VCR, 6-MP	6.4.78	West-Berl. AML-Prot.	9.5.78 Phase 1	16 Monate (+)	19 Monate (+)
31	G., Mandy	2 4/12	AMML	17.3.78	3 Tage PRED	21.3.78	West-Berl. AML-Prot.	3.5.78 Phase 1	16 Monate (+)	18 Monate (+)
32	B.Christian	11 11/12	AMbL	14.6.78	1 Woche PRED, VCR	20.6.78	West-Berl. AML-Prot.	-	-	< 1 Monat 23.6.78

Tabelle 4 : Daten der Patientengruppe 2

Lfd.Nr.	Name	Alter (Jahre)	Diagnose	Tag der Diagnose- stellung	Vorbehandl. dauer Medikamente	Therapie- Beginn bzw.protokoll ende	Therapie- Remission, Therapiephase bzw. Rezidiv	Eintritt der Remission, Therapiephase bzw. Rezidiv	Überlebens- zeit (Monate)	Todes- Datum des
33	K., Peter	9	11/12 AMbL	5.10.78	6 Tage PRED+TG	13.10.78	West-Berl. AML-Prot.	14.11.78 Phase 1	10 Monate (+)	11 Monate (+)
34	H., Vera	8/12	AMoL	16.1.79	9 Tage PRED+Velbe	19.1.79	West-Berl. AML-Prot.	-	< 1 Monat 21.1.79	
35	L., Uwe	14	11/12 AMoL	15.1.79	4 Tage TG+ARA-C	22.1.79	West-Berl. AML-Prot.	2.5.79 Phase 2	4 Monate (+)	8 Monate (+)
36	R., Ludger	13	5/12 AMbL	29.3.79	2 Tage TG+ ARA-C	6.4.79	West-Berl. AML-Prot.	25.7.79 Phase 3	2 Monate (+)	6 Monate (+)
37	W., Melanie	5	6/12 AMbL	9.4.79	8 Tage TG+ ARA-C	17.4.79	West-Berl. AML-Prot.	14.5.79 Phase 1	4 Monate (+)	5 Monate (+)
38	L., Ralf	10	2/12 AMML	17.5.79	5 Tage TG+ ARA-C	23.5.79	West-Berl. AML-Prot.	19.6.79 Phase 1	3 Monate (+)	4 Monate (+)
39	W., Ingo	12	4/12 AMbL	25.5.79	3 Tage PRED 6 Tage TG+ ARA-C	6.6.79	West-Berl. AML-Prot.	10.9.79 Phase 2	3 Wochen (+)	3 Monate (+)
40	L., Jörg	10	6/12 AMbL	28.6.79	-	28.6.79	West-Berl. AML-Prot.	15.8.79 Phase 2	1 Monat (+)	3 Monate (+)
41	T., Jens	1	4/12 AMML +primäre Meningosis	21.8.79	8 Tage TG+ ARA-C	29.8.79	West-Berl. AML-Prot.	2.10.79 Phase 1	(+)	1 Monat (+)

Bei der Diagnosestellung wurde neunmal eine Hepatomegalie, fünfmal eine Spleno- und dreimal eine Hepatomegalie festgestellt. Leukämische Hautinfiltrate lagen bei 3 Patienten vor, röntgenologisch wurde zweimal der Verdacht auf eine Infiltration der Nieren ausgesprochen. Bei 20 Kindern wurden vergrößerte Lymphknoten getastet. Eine Gingivahyperplasie fand sich bei 4 Kindern. Petechien und Hämatome wurden fünfzehnmal diagnostiziert. An Blutbildveränderungen sind die nahezu obligate Anämie (bei 27 von 31 Patienten) sowie die Thrombozytopenie (bei 25 Patienten) zu nennen. Mehr als 25000 Leukozyten wiesen insgesamt 10 Kinder auf (siehe Tabelle 3).

F. Ergebnisse:

Bei der Auswertung der Behandlungsergebnisse ergeben sich 2 Patientengruppen, die sich in Bezug auf die Intensität und Aggressivität der durchgeführten Behandlung voneinander unterscheiden.

1.) Gruppe 1:

Die 10 Patienten dieser Gruppe wurden im Zeitraum vor Oktober 1974 diagnostiziert und erhielten eine Behandlung nach dem DAL-Protokoll. Ein Kind (Lfd.Nr. 7) starb am 6.Tag nach Therapiebeginn nach Auftreten von generalisierten Blutungen unter den Zeichen eines paralytischen Ileus. 3 weitere Kinder (Lfd.Nr. 2, 4 und 10) verstarben an Blutungskomplikationen im zweiten Monat nach Diagnosestellung, ohne eine Vollremission erreicht zu haben.

Die übrigen 6 Kinder gelangten zunächst in komplette Remission, verstarben aber sämtlich nach Eintreten eines Rezidivs. In 2 Fällen (Lfd.Nr. 1 und 5) wurde 3 bzw. 4 Monate nach Remissionseintritt durch Routineliquoruntersuchungen eine fragliche Meningos leucaemica bei anhaltender hämatologischer Remission (M_1 -Mark) festgestellt. Da keine Differenzierung der im Liquor nachgewiesenen Zellen (168/3 bzw. 176/3) vorgenommen wurde, ließ sich nicht mit Sicherheit ein ZNS-Rezidiv beweisen. Beide Kinder blieben noch weitere 2 bzw. 28 Monate in anhaltender Remission, bis sie nach Eintreten eines hämatologischen Rezidivs verstarben, letzterer, nachdem er 11 Monate vorher eine Reinduktion nach dem West-Berliner ALL-Protokoll erhalten hatte.

Die restlichen Kinder erlitten nach Remissionszeiten von 1, 3, 5 und 37 Monaten ein Knochenmarksrezidiv (M_3 -Mark), das in kurzer Zeit zu ihrem Tode führte.

Die mittlere Überlebenszeit aller 10 Patienten betrug 10 Mo-

nate, der 6 Remissionspatienten 16 Monate, und die mittlere Remissionszeit 13,8 Monate. Nach der life-table Methode von CUTLER und EDERER (14) berechnet, betrug der Anteil an Überlebenden nach 1 Jahr 20 %, nach 3 Jahren 10 % (d.h. nur noch 1 Kind war am Leben). Nach 40 Monaten war auch dieses Kind (Lfd.Nr. 3) an den Folgen eines Rezidivs verstorben.

2.) Gruppe 2:

Die 31 Patienten, die nach dem 1. Oktober 1974 behandelt worden sind, wurden in einer Gruppe zusammengefaßt, da sie insgesamt eine wesentlich intensivierete Induktions- und Erhaltungstherapie erhalten haben, die in Bezug auf ihre Aggressivität und Toxizität wie in ihrer antileukämischen Wirksamkeit vergleichbar war. 4 Kinder erhielten eine Behandlung nach dem ALGB-Schema, 27 nach dem West-Berliner Protokoll, das bei 8 Kindern in der ursprünglichen Form und bei 19 in der für AML modifizierten Form durchgeführt wurde.

Einen Überblick über die Behandlungsergebnisse gibt Tabelle 5 (Stichtag 30. 9. 1979).

Obwohl bei einem Kind (Lfd.Nr. 41) der Knochenmarksbefund erst 2 Tage nach dem Stichtag eine Remission aufzeigte, wird dieses Kind in der Auswertung als Remissionspatient geführt.

a) Gesamtgruppe:

Von 31 Patienten gelagten 24 (= 77,4 %) in eine komplette Remission, 5 Kinder (= 16,1 %) starben an frühzeitig auftretenden akuten Hirnblutungen. 2 Patienten müssen als Therapieversager (Nonresponder) eingestuft werden:

Bei einem 3jährigen Jungen (Lfd.Nr. 21) lag ein Myeloblastenschub einer Erythroleukämie vor, die zuvor über 17 Monate hindurch als smouldering Leukämie verlaufen war. Der Junge starb im akuten Schub. Ein 7jähriger Junge (Lfd.Nr. 19) mit einer akuten myelomonozytären Leukämie wurde nach Nichtansprechen auf die Therapie des West-Berliner ALL-Protokolls mit ARA-C-

Tabelle 5:

Behandlungsergebnisse bei den AML-Patienten

(1. 10. 1974 - 30. 9. 1979)

	Gesamtzahl	ALGB-	West-Berl.	Orig.-ALL	für AML modi-
	der Patient.	Protok.	Protokoll	Protokoll	fiziertes Protok.
Patienten	31	4	27	8	19
Frühtod durch Blutung	5	-	5	1	4
Therapieversager	2	-	2	1	1
Remission erreicht	24	4	20	6	14
verstorben in kompl. Remission	1	1	-	-	-
Rezidive	5	2	3	2	1
z.Zt. in anhal- tender Remission	18	1	17	4	13
(davon ohne Therapie)	(3)	-	(3)	(3)	-

Dauertropfinfusionen über 5 Tage ($100 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$) und 2 Ifosfamidinjektionen (je $0,3 \text{ g/m}^2$) nach der Erhaltungstherapie des ALGB-Protokolls behandelt. Nachdem sich im Verlauf der Erkrankung herausgestellt hatte, daß sich der leukämische Prozeß fast ausschließlich auf den monozytoiden Bereich erstreckte, wurde noch ein Versuch mit Epidophyllotoxin (VP 16/213), das besonders bei monozytären Formen wirksam sein soll (64), unternommen, der jedoch ebenfalls erfolglos blieb. Nach 9 Monaten starb der Junge.

17 von 24 Kindern wiesen vor Beginn von Therapie-Phase 2 ein M_1 -Mark auf. 6 Kinder kamen erst im Verlauf der Konsolidierungsphase in Remission, wobei diese Phase, bedingt durch die massive Knochenmarksdepression und daraus resultierenden Komplikationen, z.T. erheblich verlängert werden mußte. 1 Kind erreichte erst nach 2 Wochen Dauertherapie die Vollremission - insgesamt fast 4 Monate nach Diagnosestellung (Lfd.Nr. 36).

Von den 24 Kindern, die in Remission gelangten, verstarb ein Mädchen mit Promyelozytenleukämie (Lfd.Nr. 20) 1 Monat nach Remissionseintritt an septischer Aspergillose, nachdem sich zunächst eine hämorrhagische Colitis manifestiert hatte.

5 Kinder erlitten Rezidive: 3 Kinder ein hämatologisches Rezidiv nach 2, 3 bzw. 4 Monaten (Lfd.Nr. 16, 18 bzw. 11), ein 8jähriger Junge (Lfd.Nr. 17) ein kombiniertes Knochenmarks- und ZNS-Rezidiv (704/3 Blasten im Liquor) nach 11 Monaten. Während diese 4 Kinder an den Folgen ihres Rezidivs verstarben, ist das 5. Kind, ein mittlerweile 9 Jahre alter Junge (Lfd.Nr. 26) 7 Monate nach Auftreten des Rezidivs weiterhin am Leben. Bei der letzten Knochenmarksuntersuchung wurden 9% Blasten (= M_2 -Mark) ausgezählt. Bei diesem Kind war das Rezidiv nach 15 Monaten in anhaltender Remission aufgetreten, der längsten Zeit, nach der in Gruppe 2 noch ein Rezidiv beobachtet worden ist.

Am Stichtag, dem 30. September 1979, befinden sich noch 18

Patienten in anhaltender kontinuierlicher Remission, 3 von diesen sind bereits ohne Therapie (Lfd.Nr. 12, 13 und 15) seit 14, 17 und 28 Monaten.

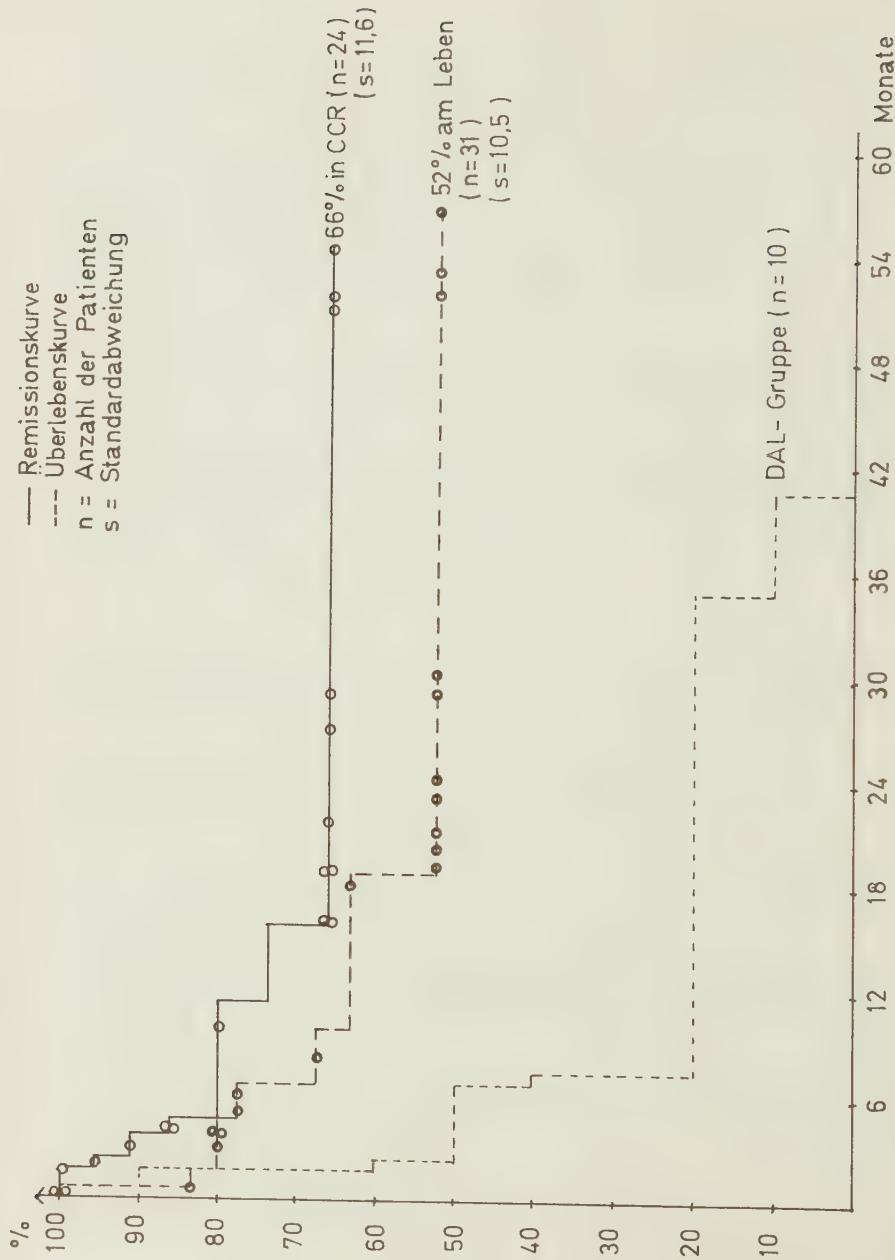
Nach der life-table-Methode berechnet, beträgt der kumulative Anteil an Überlebenden - bezogen auf die Gesamtgruppe von 31 Patienten, d.h. unter Einschluß der 5 Fröhntodesfälle durch Blutungen und der 2 Therapieversager - nach 57 Monaten 52 %. In der Remissionsgruppe von 24 Patienten liegt der kumulative Anteil an Patienten in kontinuierlicher kompletter Remission (CCR) nach 55 Monaten bei 66 % (Abb. 6).

Wie die Remissionskurve nach der life-table-Methode zeigt, hat sich nach 15 Monaten ein Plateau ausgebildet, da nach dieser Zeit kein Rezidiv oder Todesfall in anhaltender Remission mehr beobachtet worden ist. Bei der Überlebenskurve hat sich ein solches Plateau nach 18 Monaten ergeben.

b) ALGB-Protokoll:

Werden nur die 4 Kinder betrachtet, die nach dem ALGB-Protokoll behandelt worden sind, so fällt auf, daß zwar alle 4 Kinder in eine komplette Remission gelangten, ein Kind jedoch nach 1 Monat in Remission an den Therapiefolgen verstarb (generalisierte Aspergillose bei schwerer Knochenmarksaplasie) und 2 weitere Kinder nach 3 bzw. 11 Monaten ein Rezidiv bekamen. Eine zweite Remission konnte nicht eingeleitet werden, beide Kinder verstarben. Nur 1 der 4 Kinder ist noch am Leben und befindet sich zur Zeit 29 Monate in anhaltender Remission und steht damit kurz vor Abschluß der Chemotherapie.

Abb. 6 LIFE-TABLE-ANALYSE: ALGB- + WEST-BERLINER PROTOKOLL



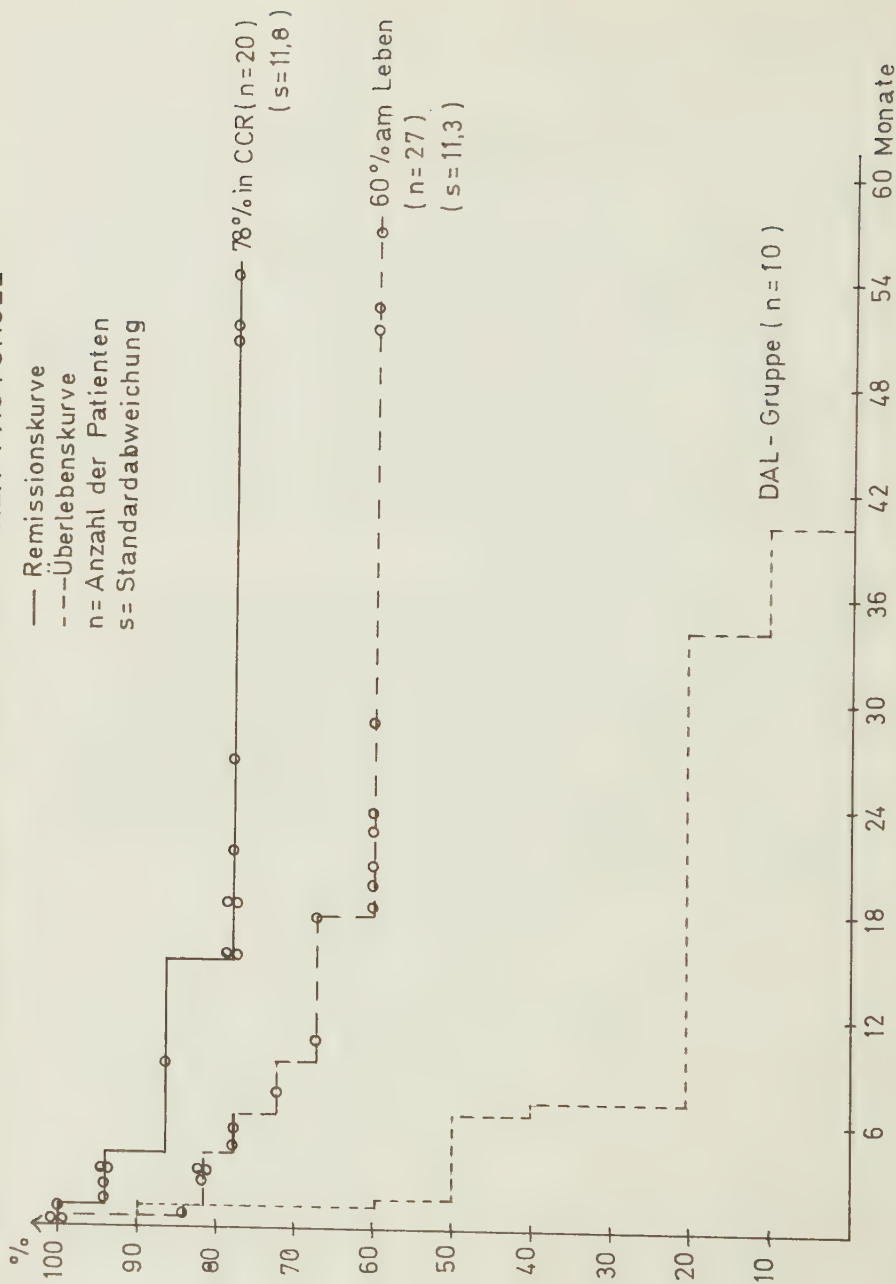
c) West-Berliner Protokoll:

Für die Patientengruppe, die nach dem West-Berliner Protokoll für ALL und AML therapiert wurde, ergeben sich folgende Daten:

Von 27 Kindern verstarben 5 an frühzeitig auftretenden Blutungskomplikationen (= 18,5%), ohne eine Remission erreicht zu haben, 2 Kinder sind als Nonresponder anzusehen. Eine Remission erzielten 20 Kinder (= 74 %), von denen 3 bisher ein Rezidiv erlitten. 17 Kinder sind in anhaltender kompletter Remission, bei 3 Kindern wurde die Therapie vor 14, 17 und 28 Monaten abgesetzt. Der Anteil an Überlebenden beträgt nach der life-table-Methode für diese 27 Kinder nach 57 Monaten 60 %, die Rate an CCR in der Remissionsgruppe von 20 Kindern liegt bei 78 % (Abb.7).

Werden das West-Berliner ALL- sowie das AML-Protokoll getrennt ausgewertet, so lauten die nach der life-table-Methode entwickelten Daten folgendermaßen: Die Überlebensraten der 8 nach dem ALL-Protokoll therapierten Kinder liegt nach 57 Monaten bei 50 %, die der 19 nach der AML-Studie behandelten Kinder nach 27 Monaten bei 64 %. Bezogen auf die Remissionsgruppe von 6 bzw. 14 Patienten ergeben sich nach 55 Monaten in 66 % Langzeitremissionen nach dem ALL- und nach 22 Monaten in 80 % nach dem AML-Programm.

Abb. 7 LIFE-TABLE-ANALYSE: WEST-BERLINER PROTOKOLL



G. Nebenwirkungen der Therapie:

Die intensive Chemotherapie, vor allem die aggressive Induktionstherapie, führte zu einer großen Zahl von Nebenwirkungen und Komplikationen (einen Überblick gibt Tabelle 6). Sie machten in vielen Fällen die korrekte Einhaltung der Behandlungspläne unmöglich. Vor allem waren zeitliche Verschiebungen nötig. Durch die nahezu bei allen Kindern induzierte Knochenmarksdepression mit ihren Folgen Granulozytopenie und Thrombozytopenie kam es immer wieder zu Infektionen, oft septischer Natur, und Blutungen, die ein Aussetzen der zytostatischen Therapie erforderlich machten. Dabei wurde großer Wert darauf gelegt, alle Zytostatikagaben wie im Protokoll vorgesehen vorzunehmen und eher von Verschiebungen Gebrauch zu machen als von Auslassungen.

6 Todesfälle an Therapiefolgen traten ein, 5 aufgrund von Blutungskomplikationen (akute Hirnblutungen in der Anfangsphase der Behandlung) und 1 Todesfall aufgrund einer Pilzsepsis in Therapiephase 2 bei bestehender Agranulozytose. 2 weitere Kinder starben, ohne eine Remission erreicht zu haben (Non-responder). Rezidive führten - nach Nichtansprechen auf einen erneuten Induktionsversuch - in 4 Fällen zum Tode der Kinder. In der Dauertherapie verstarb kein Kind an interkurrenten Komplikationen.

Schleimhautveränderungen, Ulzera im Mundbereich, Infektionen, häufig auch septische Krankheitsbilder mit rezidivierenden Fieberschüben $>39^{\circ}\text{C}$, traten bevorzugt in Phase 1 und 2 auf, ließen sich jedoch durch den massiven und gezielten (nach Erregerbestimmung und Antibiotogramm) Einsatz von Antibiotika und Antimykotika beherrschen, z.T. war bei Abszessen und Panaritien eine chirurgische Intervention erforderlich. 2 Kinder (Lfd.Nr. 12 und 39) erkrankten in Phase 2 an einer akuten Appendicitis und mußten operiert werden, was ein Absetzen der Zytostatikabehandlung für einen Monat erforderlich machte. Thrombozytopenischen Blutungen in der Haut,

Tabelle 6: Komplikationen bzw. Nebenwirkungen unter der zytostatischen Therapie bei den 31 Patienten der Gruppe 2.
Tödliche Verläufe sind durch Zahlen in Klammern gekennzeichnet.

a) Nebenwirkungen unter der Therapie nach dem West-Berliner Protokoll (bei 27 Patienten)

Art der Komplikationen	Anzahl der betroffenen Patienten i.		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3
1. Infektionen:			
Sepsis (septische Fieberschübe)	7	6	1
Weichteilinfektionen (Abszesse, Panaritien, Phlegmonen)	8	4	2
Pneumonien (incl. interstitielle Formen)	-	2	4
Infekte der oberen Luftwege (Bronchitis, Sinusitis, Angina)	5	3	6
Schleimhautulzerationen, Stomatitis, Soor	10	5	4
Gastroenteritis	3	-	2
Appendicitis	-	2	-
Bandwurmbefall	1	-	-
Herpes-Virus-Infektionen:			
H. simplex	-	1	-
Varicellen	-	1	1
H. zoster	-	-	5
Otitis media	1	1	2
Meningitis (eitrig)	-	1	-
Zytomegalie (KBR positiv)	1	1	-
Harnwegsinfekte (Cystitis)	-	1	1
Hepatitis B (Au-SH positiv)	1	-	1
Thrombophlebitis	1	-	-
Mollusca contagiosa	-	-	1

Art der Komplikationen	Anzahl der betroffenen Patienten in		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3

2. Blutungen:

Petechien, Hämatome, EKchymosen	1	5	2
Intrakranielle Blutungen	5 (5)	-	-

3. Sonstige:

Encephalopathie, Apathie-S., Depressionen	1	3	2
Guillain-Barré-S.	-	-	1
Allergien (anaphylaktische Reaktionen)	1	2	1

b) Nebenwirkungen und Komplikationen unter der Therapie nach dem ALGB-Protokoll (bei 4 Patienten)

Sepsis (septische Fieberschübe)	2	-	1
Soor (oral,anal,genital)			
Schleimhautulzerationen	2	2	1
Weichteilinfektionen (Abszesse, Panaritien, Phlegmonen)	-	-	3
Infektionen der oberen Luftwege	-	-	3
Gastroenteritis	-	-	2
Septische Aspergillose	-	1 (1)	-
Blutungen	-	1	-
Encephalopathien, Apathie-S	-	-	2
Hepatitis-B (Au-SH positiv)	-	-	1
Allergien	1	-	-

aus Nase und Zahnfleisch, einmal auch aus dem Darm, wurde mit dem Einsatz von Thrombozytenkonzentraten oder, wenn nicht verfügbar, mit Frischblut begegnet.

3 Kinder machten eine Hepatitis B durch, die bei 2 Kindern subklinisch verlief und sich lediglich in einer vorübergehenden Erhöhung der Transaminasen und dem positiven Nachweis des Australia-Antigens zeigte. Bei einem Kind (Lfd.Nr. 12) ergab sich eine chronisch persistierende Hepatitis, die zum Zeitpunkt, als nach 2 1/2 Jahren die Dauertherapie abgesetzt wurde, zu einem schweren Krankheitsbild mit Ascites und peripheren Ödemen führte. Inzwischen kam es zu einer Rückbildung dieser Symptome. Dieses Kind hat bislang mit 55 Monaten die längste Remissionszeit aufzuweisen.

Pneumonische Krankheitsbilder wurden bei 6 Patienten festgestellt, viermal bestand aufgrund der klinischen Befunde und der Röntgenbilder der Verdacht auf eine interstitielle Pneumonie durch *Pneumocystis carinii*, die sich nach Gabe von Pentamidine und Cotrimoxazol zurückbildete.

Unter den Herpes-Virus-Infektionen sind Varizellen bei 2 Kindern und Herpes zoster bei 5 weiteren (letztere traten ausschließlich während der Dauertherapie auf) sowie ein Herpes labialis zu erwähnen. Bei Varizelleninkubation konnte in weiteren Fällen einer Erkrankung durch Gabe von Hyperimmunglobulinen vorgebeugt werden.

Wahrscheinlich als Folge der VCR-Applikation sind Enzephalopathien bei 2 Kindern anzusehen, die sich in EEG-Veränderungen mit Verlangsamung und allgemeiner Depression der Hirnstromaktivität manifestierten, sowie ein Guillain-Barré-Syndrom bei einem weiteren Kind (Lfd.Nr. 11). 4 Kinder zeigten ein "Apathie-Syndrom" im Anschluß an die ZNS-Bestrahlung. Vermehrtes Schlafbedürfnis, Spielunlust, Appetitlosigkeit und allgemeine Antriebsschwäche waren die vornehmlichen

Anzeichen.

Eine eitrige Meningitis (2000/3 Granulozyten im Liquor) wurde bei einer Liquoruntersuchung 1 Tag nach einer intrathekalen MTX-Gabe festgestellt (Lfd.Nr. 38). Erreger waren nicht nachweisbar. Daraufhin wurde MTX durch intrathekale ARA-C-Applikationen ersetzt.

IV. Diskussion:

In den siebziger Jahren wurden in der Behandlung der akuten nicht-lymphatischen Leukämie Fortschritte gemacht. Nach Literaturangaben aus den letzten 5 Jahren gelangen 48 - 79 % der erwachsenen Patienten in Remission (5, 6, 12, 13, 22, 23, 24, 43, 46, 48, 54). Nach 3 Jahren beträgt die Überlebensrate 12 - 25 % (1, 12, 22, 25, 26, 48, 52). Bei Kindern mit AML liegen etwas günstigere Ergebnisse vor: von 57 - 90 % Remissionen nach der ersten Therapiephase (9, 15, 17, 19, 24, 28, 43, 51) und Langzeitremissionen von 10 - 40 % nach 3 Jahren wird berichtet (35, 51, 62).

Abweichend von den Angaben der übrigen Untersucher befinden sich laut einer einzigen pädiatrischen Studie 50 % der Patienten über 6 Jahre in anhaltender kompletter Remission (28).

Mit der Induktionstherapie nach dem West-Berliner Protokoll wurden an der Universitäts-Kinderklinik Münster 74 % Remissionen erzielt. Die prospektive Überlebensrate nach der life-table-Analyse von 60 % nach 57 Monaten und der Anteil an Langzeitremissionen von 78 % nach 55 Monaten (bezogen auf die Remissionsgruppe) liegen deutlich über den in der Literatur mitgeteilten Behandlungsergebnissen. Dabei muß jedoch betont werden, daß das Patientenkollektiv relativ klein ist und nur aus 31 Kindern besteht und lediglich 3 Patienten eine Beobachtungszeit von mehr als 4 Jahren aufweisen.

Das Gros der Patienten befindet sich im ersten (8 Pat.) und zweiten Behandlungsjahr (5 Pat.). Verbindliche Schlußfolgerungen über die Quote an Langzeitremissionen und eventuelle Heilungen können deshalb noch nicht abgeleitet werden. Dennoch bestätigen diese erreichten Ergebnisse den Wert einer intensiven und hochdosierten Kombinations-Behandlung in der Anfangsphase, durch die auch bei der AML im Kindesalter in großem Maße Remissionen eingeleitet werden können.

Bei der Literaturdurchsicht findet sich eine pädiatrische Therapiestudie, die vergleichbare Resultate aufzuweisen hat. HAGHBIN und Mitarbeiter (28) vom Sloan-Kettering-Institut behandelten 21 Kinder nach den Richtlinien des L-6 Protokolls und erreichten bei 74 % eine Remission. Nach 6 Jahren ergibt sich bei der Remissionsgruppe von 16 Patienten nach der life-table-Analyse in 50 % eine anhaltende komplette Remission.

Das L-6 Protokoll weist jedoch grundlegende Unterschiede in der Behandlung auf: infolge der höheren Dosierung der applizierten Chemotherapeutika und der dadurch induzierten totalen Knochenmarksdepression war eine kontinuierliche Therapie nicht durchführbar. Nach 7tägigen Kursen von ARA-C und TG in Kombination mit ADR war eine mehrwöchige Therapiepause zur Regeneration des Blutzellsystems erforderlich. Demgegenüber verzichtet das in Münster verwendete West-Berliner Protokoll auf eine ähnlich starke Myelotoxizität und läßt auf diese Weise über 2 Monate die ständige Verabreichung der antileukämischen Substanzen mit allenfalls kurzzeitlichen Verschiebungen zu.

Ebenfalls eine zyklische hochdosierte Zytostatikatherapie liegt dem Konzept von WIERNIK (62) zugrunde, der bei 45 Patienten unter 20 Jahren mit der ALGB-Studie 7421 Überlebensraten von 40 % nach 30 Monaten erreicht hat.

Bei erwachsenen Patienten werden in den meisten Fällen schlechtere Behandlungsergebnisse, was den Anteil der kompletten Remissionen angeht, berichtet. Die Dauer der eingeleiteten Remissionen unterscheidet sich dagegen nicht wesentlich von den bei Kindern erreichten Zeiträumen. Werden nur Remissionspatienten betrachtet, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Remissionsdauer (22, 23, 26, 62). FREIREICH (22) führt 2 Gründe für das schlechtere primäre

Ansprechen von älteren Patienten auf die Chemotherapie an: zum einen seien beim älteren Menschen die körpereigenen Abwehrmechanismen gegenüber Tumorzellen in höherem Maße eingeschränkt, zum anderen sei der Anteil an proliferierenden Leukämiezellen geringer als bei jüngeren Patienten. Beide Umstände, das verminderte Ansprechen der Leukämiezellen auf die Chemotherapie aufgrund ihres reduzierten Proliferationsverhaltens und die Depression des Immunsystems, die zu einer größeren Morbidität und Mortalität an infektiösen Komplikationen führt, resultierten beim älteren Patienten in einer wesentlich niedrigeren Remissionsfrequenz.

Zusätzlich scheinen weitere Faktoren Einfluß auf den Therapieerfolg zu haben: der größere Anteil an Vorerkrankungen in der Anamnese, wie z.B. Diabetes, Hypertonie und kardiale Erkrankungen, ist sicherlich für eine höhere Rate von Komplikationen speziell in der Anfangstherapie verantwortlich zu machen. Als Beispiel sei die kardiotoxische Wirkung der Anthracyclinderivate DNR und ADR genannt.

Die prophylaktische ZNS-Behandlung gewinnt aufgrund der in den letzten Jahren angestiegenen Remissionszeiten zunehmend an Bedeutung. Sie hat sich jedoch bei der AML im Gegensatz zur ALL bisher nicht generell durchsetzen können, vor allem in der Therapie erwachsener AML-Patienten ist ihr Stellenwert gering. Während bei Erwachsenen in Anbetracht der insgesamt kürzeren Überlebenszeiten ein leukämischer Befall des ZNS nur selten vorkommt, d.h. lediglich in 1 - 3% (1, 12, 25, 48), werden bei Kindern höhere Rezidivraten mitgeteilt, wenn zuvor keine ZNS-Prophylaxe mittels Radiatio und/oder intrathekalen Zytostatikaapplikation durchgeführt wurde. Der Anteil an ZNS-Rezidiven liegt bei verschiedenen Untersuchern zwischen 10 und 50 % (9, 17, 19, 27, 36, 43, 51).

Nach FLEMINGS Angaben (19) trat bei 7 von 14 Remissions-

patienten ein ZNS-Befall auf. CHOI und SIMONE (9) fanden bei 65 von 131 Patienten, bei denen Liquoruntersuchungen stattgefunden haben, eine leukämische Infiltration des ZNS. Bei 18 Patienten (= 14 %) lag dieser Befund bereits bei Diagnosestellung vor.

Die gleichen Autoren berichten weiterhin von 18 Patienten, bei denen nach vorangegangener ZNS-Bestrahlung mit 2400 rd nur in einem Fall (= 5,6 %) eine Meningosis diagnostiziert wurde. Fast identische Angaben (1 ZNS-Rezidiv bei 21 Patienten) macht HAGHBIN (28), deren Patienten in der Dauertherapie alle 8 Wochen eine intrathekale Gabe von MTX erhielten.

Bei den in Münster nach dem West-Berliner Protokoll behandelten 31 Kindern wiesen 2 bei Diagnosestellung eine Meningosis auf, ein weiteres Kind eine Orbitainfiltration. Unter der Therapie kam es bei einem Patienten nach 11 Monaten in Remission zu einem kombinierten ZNS-Knochenmarksrezidiv.

In Anbetracht der verbesserten Behandlungsergebnisse - angehobene Remissionsraten und zunehmende Langzeitremissionen - erscheint zumindest bei kindlichen AML-Patienten eine prophylaktische ZNS-Behandlung wie bei der ALL notwendig.

Die Therapieresultate könnten möglicherweise weiter verbessert werden, wenn es gelingt, die speziell in der Anfangsphase der Behandlung auftretenden Hämostasestörungen in den Griff zu bekommen. 5 von 31 Kindern (= 16 %) dieser Beobachtungsreihe verstarben während der Induktionstherapie an massiven Blutungskomplikationen, meist an akuten Hirnblutungen. Ähnlich hohe Angaben (7 - 18 % Fröhntodesfälle durch Blutungen) machen verschiedene Autoren in der Literatur (8, 15, 19, 31, 43).

SUTOR (60) diskutiert 3 Pathomechanismen, die für die Blutungsneigung bei akuten myeloischen Leukämien verantwort-

lich zu machen sind: eine Produktionsstörung thrombozytärer oder plasmatischer Gerinnungskomponenten, eine Übergerinnbarkeit mit nachfolgender disseminierter intravasaler Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie und eine primäre Hyperfibrinolyse.

Die an der Universitäts-Kinderklinik Münster mit dem West-Berliner Protokoll erzielten Ergebnisse, vor allem die prospektive Überlebensrate von 60 % nach 4 3/4 Jahren und der Anteil an kontinuierlichen Langzeitremissionen von 78 % (bezogen auf die Remissionsgruppe) berechtigt zur Hoffnung auf eine verbesserte Prognose der AML im Kindesalter. Aus diesem Grunde lief innerhalb der Arbeitsgemeinschaft für Leukämie-Forschung und -Behandlung im Kindesalter im November 1978 eine kooperative AML-Therapiestudie (BFM-Studie 78) an, deren Grundlage das West-Berliner Protokoll für AML ist (7). Ziel dieser Studie ist die Objektivierung und Reproduzierung der bisher lediglich an dem kleinen Patientenkollektiv in Münster erzielten Resultate innerhalb einer mehrere Kliniken umfassenden kooperativen Gruppe bei einer größeren Patientenzahl. Neben den Hauptzielen, Verlängerung der Remissionsdauer und Einleitung von Langzeitremissionen, steht ergänzend die Analyse der vornehmlich in der Anfangsphase der Erkrankung und Therapie auftretenden Hämostasestörungen im Vordergrund. Durch ein engmaschiges Netz von klinischen und laboranalytischen Untersuchungen soll angestrebt werden, den Pathomechanismus der Blutgerinnungsstörungen bei akuten myeloischen Leukämien aufzuklären und somit zu einer wirksamen Prophylaxe und Therapie dieser oft letal ausgehenden Komplikationen beizutragen.

Angesichts der Vielzahl an Nebenwirkungen und Komplikationen ist einsehbar, daß die Durchführung der intensiven Kombinations-Chemotherapie ausschließlich spezialisierten Therapiezentren vorbehalten ist, da nur dort in ausreichendem Maße einschlägige Erfahrungen und Möglichkeiten vorhanden sind.

V. Zusammenfassung

In der Zeit vom 1. März 1971 bis zum 30. September 1979 wurden in der Universitäts-Kinderklinik Münster insgesamt 41 Kinder mit akuter myeloischer Leukämie diagnostiziert. Die ersten 10 Kinder (Gruppe 1) wurden nach dem DAL-Protokoll (in Anlehnung an die Therapiestudie VII für ALL aus Memphis) (nach PINKEL) behandelt. Die übrigen 31 Patienten (Gruppe 2) erhielten seit Oktober 1974 eine weit intensivere Chemotherapie. 4 Kinder erhielten eine Behandlung nach dem ALGB-Schema, 27 nach dem West-Berliner Protokoll, das bei 8 Kindern in der ursprünglichen Form für ALL und bei 19 in der für AML modifizierten Form durchgeführt wurde.

Von den 10 Patienten der Gruppe 1 verstarben 4 frühzeitig an Blutungskomplikationen, 6 Patienten gelangten in Remission, starben jedoch sämtlich nach Auftreten eines Rezidivs. Bei den 31 Patienten der Gruppe 2 führten akute Hirnblutungen in 5 Fällen zum Tode der Kinder, 2 weitere Kinder müssen als Therapieversager angesehen werden. 24 Patienten erreichten eine Remission. Ein Mädchen verstarb in Remission an einer septischen Aspergillose. 5 Kinder erlitten Rezidive, in 4 Fällen mit Todesfolge. Am Stichtag, dem 30. 9. 1979, befinden sich noch 18 Patienten in anhaltender kontinuierlicher Remission, 3 davon ohne Therapie. Von den 27 nach dem West-Berliner Protokoll behandelten Patienten gelangten 20 in eine komplette Remission, 3 Rezidive traten auf, die zweimal den Tod der Kinder zur Folge hatten. 17 Kinder befinden sich noch in anhaltender kontinuierlicher Remission. Die prospektive Überlebensrate nach 4 3/4 Jahren, berechnet nach der life-table-Methode, beträgt 60 %, der Anteil an Langzeitremissionen, bezogen auf die Remissionsgruppe, liegt bei 78 %.

Literaturangaben der letzten Jahre und die vorliegenden Ergebnisse dieser Beobachtungsreihe geben Anlaß zur berechtigten Hoffnung auf eine verbesserte Langzeitprognose der AML im Kindesalter.

VI. Literaturverzeichnis

- 1) ARMITAGE, J.O., Maintenance therapy of adult acute
C.T. BURNS nonlymphoblastic leucemia.

Cancer 41 (1978) 697
- 2) BEGEMANN, H. Morphologie und Cytologie
In: Klinische Hämatologie.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart(1974),
S. 453
- 3) BEGEMANN, H., Färbeverfahren
J. RASTETTER In: Atlas der klinischen Hämatologie

Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York (1978), S. 11
- 4) BENNETT, J.M. Proposals for the classification of
D. CATOVSKY, the acute leukemias.
M.T. DANIEL,
G. FLANDRIN, Brit. J. Haemat. 33 (1976) 451
D.A.G. GALTON,
H.R. GRALINCK,
C. SULTAN
- 5) BODEY, G.P., Progress in the treatment of adults
C.A. COLTMANN, with acute leukemias.
J.S. HEWLETT,
E.S. FREIREICH Arch. intern. Med. 136 (1976) 1383
(SWOG)

- 6) BÜCHNER, Th., Induktionsbehandlung der akuten myeloi-
D. KAMANABROO, schen Leukämie mit Cytosin-Arabinosid-
D. URBANITZ, Daunorubicin, zusätzlicher Effekt von
W. HIDDEMANN, Iphosphamid und Vincristin.
J. VAN DE LOO
Blut 36 (1978) 371
- 7) BURCHENAL, J.H. Clinical evaluation of a new antime-
M.L. MURPHY, tabolite, 6-mercaptopurine, in the
R.R. Ellison, treatment of leukemia and allied
M.P. SYKES, diseases.
T.C. TAN, Blood 8 (1953) 965
L.A. LEONE,
D.A. KARNOFSKY,
L.F. CRAVER,
H.W. DARGEON,
C.P. RHOADS.
- 8) BURGE, P.S., Quality and quantity of survival in
J.D.M. RICHARDS, acute leukemia.
D.S. THOMPSON, Lancet II (1975) 621
T.A.J. PRANKERD,
M. SARE,
P. WRIGHT
- 9) CHOI, SUN-J., Acute nonlymphocytic leukemia in
J.V. SIMONE 171 children.
Med. & Pediatr. Oncol. 2 (1976) 119
- 10) CLARKSON, B.D. Acute myelocytic leukemia in
adults.
Cancer 30 (1972) 1572

- 11) CLARKSON, B.D., Treatment of acute myeloblastic
M.D. DOWLING, jr., leukemia.
T.S. GEE, In: Unifying concepts of leukemia,
J.H. BURCHENAL Bibl. haemat. No. 39, ed. by
R.M. Dutcher, L. Chieco Bianchi
(Karger, Basel 1973) 1098
- 12) CLARKSON, B.D. Treatment of acute leukemia in
M.D. DOWLING, adults.
T.S. GEE, Cancer 36 (1975) 775
I.B. CUNNINGHAM,
J.H. BURCHENAL
- 13) CROWTHER, D., Management of adult acute myelogenous
R.L. POWLES, leukaemia.
C.J.T. BATEMANN, Brit. Med. J. 1 (1973) 131
M.E.J. BEARD,
C.L. GAUCI,
P.F.M. WRIGLEY,
J.S. MALPAS,
G. HAMILTON FAIRLEY
Sir RONALD BODLEY SCOTT
- 14) CUTLER, S.J., Maximum utilization of the life-table-
F. EDERER method in analyzing survival.

J. Chron. Dis. (1958), 699
- 15) EPPINGER-HELF, M. Sequential therapy for duration and
S. PAVLOVSKY, maintenance of remission in acute
A. SUAREZ, myeloblastic leukemia.
F.S. MURIEL, Cancer 35 (1975) 347
G. HIDALGO,
A. PAVLOVSKY,
G. VILASECA

- 16) EVANS, A.E. Central nervous system involvement
M. CRAIG in children with acute leukemia.

Cancer 17 (1964) 256
- 17) EVANS, D.I.K. Treatment of acute myeloid leukemia of
P.H. MORRIS JONES, childhood with cytosine arabinoside,
C.J. MORLEY daunorubicin, prednisolone, and mercap-
topurine or thioguanine.

Cancer 36 (1975) 1547
- 18) FARBER, D., Temporary remissions in acute leukemia
L.K. DIAMOND, in children produced by folic acid antago-
R.D. MERCER, nist, 4-aminopteryl-glutamic acid
R.F. SYLVESTER, (aminopterin)
J.A. WOLFF

New Engl. J. Med. 238 (1948) 787
- 19) FLEMING, I. Splenectomy and chemotherapy in acute
J.V. SIMONE, myelocytic leukemia of childhood.
R. JACKSON, .Cancer 33 (1974) 427
W. JOHNSON;
T. WALTERS,
C. MASON
- 20) FREI, E., III, Progress and perspectives in
E.J. FREIREICH chemotherapy of acute leukemia.

In: Advances in chemotherapy,
ed. by A. Goldin, F. Hawking,
R.J. Schnitzer.

Academic Press, Vol. 2, New York 1965, 269

- 21) FREIREICH, E.J. Therapie der akuten Leukämie.
G.P. BODEY,
K.B. Mc CREDIE, In: Leukämie, Hrsg. R. Gross,
J.S. HART, J. van de Loo.
J.P. WHITECAR, Jr. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-
E.M. HERSH New York 1972, 507
- 22) FREIREICH, E.J. Developmental therapy in adult acute
G.P. BODEY, leukemia.
K.B. Mc CREDIE, Arch. Intern. Med. 136 (1976) 1417
E.M. HERSH,
E.A. GEHAN,
J. HART,
J.V. GUTTERMANN,
V. RODRIGUEZ,
T. SMITH,
J.P. HESTER
- 23) GALE, R.P. High remission-induction rate in acute
M.J. CLINE myeloid leukemia.

Lancet II (1977) 497
- 24) GEE, T.S. Treatment of adult acute leukemia
K.P. YU, with arabinosyl-cytosine and thio-
B.D. CLARKSON guanine.

Cancer 23 (1969) 1019

- 25) GROZEA, P.N.
R.H. BOTTOMLEY,
M.T. SHAW,
H.TU,
R.E. CHANES,
P.T. CONDIT
The role of cytosine arabinoside
maintenance in acute nonlymphoblastic
leukemia.
Cancer 36 (1975) 855
- 26) GUNZ, F.W.
P.C. VINCENT
Towards a cure of acute granulocytic
leukemia.
Leukemia Res. I (1977) 51
- 27) HAGHBIN, M.
Acute non-lymphoblastic leukemia;
clinical and morphological characteri-
zation.
In: Acute childhood leukemia,
Mod. Probl. Pediat., vol. 16
(Karger, Basel 1975) 39
- 28) HAGHBIN, M.
M.L. MURPHY,
C.C. TAN
Treatment of acute nonlymphoblastic leu-
kemia in children with a multiple-drug
protocol.
Cancer 40 (1977) 1417
- 29) HAGHBIN, M.
C.C. TAN,
B.D. CLARKSON,
V. MIKE;
J.H. BURCHENAL,
M.L. MURPHY
Intensive chemotherapy in children with
acute lymphoblastic leukemia (L-2
Protocol)
Cancer 33 (1974) 1491

- 30) HENZE, G.
H.J. LANGERMANN,
F. LAMPERT,
M. NEIDHARDT,
H. RIEHM
Die Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie 1971 - 1974 der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämie-Forschung und -Behandlung im Kindesalter e.V.
Analyse der prognostischen Bedeutung von Initialbefunden und Therapievarianten.
Klin. Pädiat. 191, Heft 2 (1972)
- 31) HERSH, E.M.
G.P. BODEY,
B.A. VIES,
E.J. FREIREICH
Causes of death in acute leukemia.
A ten year study of 414 patients from 1954 - 1963.
J. Am. med. Ass 193 (1965) 99
- 32) HERTL, B.
Zytomorphologie und Zytochemie.
In: Leukämie bei Kindern,
Hrsg. B. Hertl, G. Landbeck,
Georg-Thieme Verlag, Stuttgart 1969, S.20
- 33) HUSTU, H.O.,
R.J.A. AUR,
M.S. VEROZA,
J.V. SIMONE,
D. PINKEL
Prevention of central nervous system leukemia by irradiation.
Cancer 32 (1973) 585
- 34) HUTH, E.
Statistik der Leukämien.
In: Leukämie bei Kindern,
Hrsg. B. Hertl, G. Landbeck,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969, S.3

- 35) KARON, M. The treatment of acute childhood leukemia.
Predictions for the future based on extrapolations from the past.
Cancer 35 (1975) 1000
- 36) KAY, H.E.M. Development of CNS leukaemia in acute myeloid leukaemia in childhood.
Arch. of Disease in Childhood 51 (1976) 73
- 37) LAMPERT, F. Vorkommen der Krebskrankheiten im Kindesalter.
In: Krebs im Kindesalter,
Urban & Schwarzenberg,
München-Wien-Baltimore 1977, S. 1
- 38) LANDBECK, G. Pathologie der Leukozyten.
In: Kinderheilkunde,
Hrsg. G.A. von Harnack,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1974, S. 239
- 39) LANDBECK, G.,
 K. WINKLER Zytologische Klassifizierung und Nomenklatur der Leukämien des Kindes. Derzeitiger Stand der morphologischen und zytochemischen Differenzierung.
Klin. Pädiat. 189 (1977) 14

- 40) LÖFFLER, H. Cytochemie bei Leukosen:
Einleitung und Übersicht.
In: Leukämie,
Hrsg. R. Gross, J. van de Loo,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-
New York 1972, S. 120
- 41) LÖFFLER, H. Der zytochemisch ermittelte Leukosetyp als
H. PRALLE, prognostischer Parameter bei unreif-
R. LÜCK, zelligen Leukosen.
J. FISCHER Klin. Wschr. 52 (1974) 134
A. ROUX
- 42) LÖFFLER, H. Erfahrungen mit VP 16 - 213 bei
U. GUNZER Monozytenleukämie.
In: Erkrankungen der Myelopoese.
Hrsg. A. Stacher und P. Höcker,
Urban & Schwarzenberg-Verlag
München-Berlin-Wien 1976, S. 221
- 43) MANASTER, J. Remission maintenance of acute non-
D.H. COWAN, lymphoblastic leukemia with BCNU
J.E. CURTIS, und cyclophosphamide.
R. HASSELBACH, Cancer Chemother.
D.E. BERGSAGEL Rep. 59 (1975) 537
- 44) MORENO, H., Cytosine-Arabinoside and 6 thioquanine
R.T. CASTLEBERRY, in the treatment of childhood acute
W.P. Mc CANN myeloblastic leukemia.

Cancer 40 (1977) 998

- 45) OBRECHT, P. Epidemiologie, Klinik und Differentialdiagnose der akuten Leukämien im Erwachsenenalter.
In: Leukämie, Hrsg. R. Gross,
J. van de Loo
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-
New York 1972, S. 323
- 46) OHNO, R., Daunorubicin, cytosine arabinoside,
M. HIRANO, G-mercaptopurine riboside, and pred-
K. IMAI, nisolone (DCMP). Combination chemo-
K. KOIE, therapie for acute myelogenous leu-
T. KAMIYA, kemia in adults.
H. NISHIWAKI,
J. ISHIGURO, Cancer 36 (1975) 1945
T. UETANI,
F. SAKO,
K. IMAMURA,
K. YAMADA
- 47) PEARSON, O.H. Use of ACTH and cortisone in acute
L.P. ELIEL, leukemia.
T.R. TALBOT, Jr.
J.R. BURCHENAL, Blood 5 (1950) 786
A.T. PETRO,
J.W. POPPEL,
L.F. CRAVER
- 48) PETERSON, B.A. Prolonged maintained remissions of
C.D. BLOOMFIELD adult acute nonlymphoblastic leukemia.

Lancet II (1977) 158

- 49) PIERCE, M.J. Epidemiological factors and survival
 W.H. BORGES experience in 1770 children with acute
 R. HEYN, leukemia.
 J.A. WOLFF, Cancer 23 (1969) 1296
 E.S. GILBERT
- 50) PINKEL, D. Treatment of acute leukemia.

 Pediatr. Clin. North. Am. 23 (1976) 117
- 51) PIZZO, P.A., Acute myelogenous leukemia in children.
 E.S. HENDERSON, A preliminary report of combination
 B.G. LEVENTHAL chemotherapy.

 J. Ped. 88 (1976) 125
- 52) POWLES, R.L. Immunotherapy for acute myelogenous
 J. RUSSELL, leukemia: a controlled clinical
 T.A. LISTER, study 2,5 years after entry of the
 T. OLIVER, last patient.
 J.M.A. WHITEHOUSE, Brit. J. Cancer 35 (1977) 265
 J. MALPAS,
 B. CHAPUIS,
 D. CROWTHER,
 P. ALEXANDER
- 53) PRICE, R.A. Histopathology of central nervous
 system leukemia.
 In: Acute childhood leukemia,
 Mod. Probl. Pediatr., Vol. 16 (Karger,
 Basel 1975) 80

- 54) RAI, K.R., Improvement in remission induction
J.F. HOLLAND, therapy of acute myelocytic leukemia.
O. GLIDEWELL Proc.Am. Assoc. Cancer Res.
and ASCO 16 (1975) 265
- 55) RIEHM,H., Radikale kombinierte Chemo- und
H. GADNER, Radiotherapie der akuten Leukämie
K. JESSENBERGER, des Kindes - erster Erfahrungsbericht.
E. ODENWALD, In: Leukämie,
G. TARIVERDIAN, Hrsg. R. Gross, J. van de Loo,
M. VORTISCH, Springer-Verlag Berlin - Heidelberg -
B. STÜCK New York 1972, S. 545
- 56) RIEHM, H., Die West-Berliner Studie zur Behandlung
H. GADNER, der akuten lymphoblastischen Leukämie
K. WELTE des Kindes -
Erfahrungsbericht nach 6 Jahren.

Klin. Pädiat. 189 (1977) 89
- 57) SCHELLONG, G. Kooperative Therapiestudie für die akuten
U. SCHEER-CREUTZIG, myeloischen Leukämien (AML) bei Kindern.
H. RIEHM Münster, Juli 1979
- 58) SIMONE, J.V. Combined modality therapy of acute
R.J.A. AUR, lymphocytic leukemia.
H.O. HUSTU, Cancer 35 (1975) 25
M. VERNOSA,
D. PINKEL

- 59) SIMONE, J.V.
H.O. HUSTU,
D. PINKEL
AML - 72: Protocol for treatment
of acute myelocytic leukemia and
other non-lymphocytic leukemias.

St. Jude Children's Research Hospital,
Memphis, Tennessee, Sept. 1972
- 60) SUTOR, A.H.

Zur Blutungsproblematik bei akuten
myeloischen Leukämien.

Klin. Päd. 191 (1979) 217
- 61) TIVEY, H.

Prognosis for survival in the leukemia
of childhood.

Pediatrics 10 (1952) 48
- 62) WIERNIK, P.H.
B. JONES,
V. WEINBERG
J.F. HOLLAND
Present day results in young patients
with acute non-lymphocytic leukemia
(ANLL).
2 nd International Symposium on therapy
of acute leukemia.
Rome, Dec. 1977
- 63) WILMANN, W.

Therapie akuter Leukämien.

Münch. med. Wschr. 115 Nr. 18 (1973) 852
- 64) ZUELZER, W.W.
G. FLATZ
Acute childhood leukemia: a ten year
study.

Amer. J. dis. Childh. 100 (1960) 886

Lebenslauf

Am 2. März 1951 wurde ich, Christoph Roggel, als drittes von vier Kindern des Dr. med. Theodor Roggel und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Wegener, in Höxter geboren.

In Paderborn besuchte ich ab 1957 die Volksschule und anschließend das Gymnasium Theodoranum, wo ich 1969 das Abitur bestand.

Nach 6 Semestern Biologiestudium in Tübingen und Münster begann ich im Wintersemester 1972 an der Ruhr-Universität Bochum mit dem Medizinstudium. Nach Ablegung des Physikums im März 1975 setzte ich das Studium an der Universität Münster fort. Am akademischen Lehrkrankenhaus Minden legte ich am 4. 5. 1979 den Dritten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Die Approbation als Arzt wurde mir im Juni 1979 erteilt.

Seit Oktober 1979 bin ich als Assistenzarzt am Institut für Anaesthesiologie des Klinikums Minden tätig.

Christoph Roggel

